



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101602** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)

C07D 207/08 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61P 29/00

C07D 207/26 (2006.01)

C07D 211/16 (2006.01)

C07D 211/18 (2006.01)

C07D 211/22 (2006.01)

C07D 211/26 (2006.01)

C07D 211/34 (2006.01)

C07D 211/38 (2006.01)

C07D 211/44 (2006.01)

C07D 211/58 (2006.01)

C07D 211/62 (2006.01)

C07D 211/68 (2006.01)

C07D 211/76 (2006.01)

C07D 219/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2009 05339	(72) Винахідник(и): Ваго Іштван (HU), Беке Дьюла (HU), Бозо Ева (HU), Фаркаш Шандор (HU), Хорнок Каталін (HU), Кешерю Дйордь (HU), Шмідт Ева (HU), Сентірмаї Ева (HU), Ваштаг Моніка (HU)
(22) Дата подання заявки: 27.10.2007	(73) Власник(и): РІХТЕР ГЕДЕОН НІРТ., Gyomroi ut 19-21, H-1103 Budapest, Hungary (HU)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.04.2013	(74) Представник: Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр. №14
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: P06 00808	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2005/004810 A (MERCK & CO.), 20.01.2005
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: 27.10.2006	
(33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку: HU	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.06.2009, Бюл.№ 12	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2013, Бюл.№ 8	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/HU2007/000102, 27.10.2007	

(54) ПОХІДНІ БЕНЗАМІДІВ ЯК АНТАГОНІСТИ БРАДИКІНІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується нових похідних фенілсульфамоїлбензаміду формули (I), де R¹-R⁵ і Z відповідають значенням, вказаним у формулі винаходу, і їх оптичних антиподів або рацематів

UA 101602 C2

і/або солей, і/або гідратів, і/або сольватів, які є селективними антагоністами брадикініну В1, способу одержання таких сполук, фармакологічних композицій, які їх містять, і їх застосування в лікуванні й профілактиці больових і запальних станів.

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід належить до нових похідних фенілсульфамойл бензамідів формули (I) і їх оптичних антиподів або рацематів і/або солей і/або гідратів і/або сольватів, які є придатними для лікування або профілактики больових і запальних процесів. Даний винахід також належить до процесів одержання сполук формули (I) і до фармакологічних композицій, що містять такі сполуки.

Рівень техніки

Кініни являють собою ендogenous пептиди, які виробляються в плазмі й периферичних тканинах у відповідь на ушкодження тканин або інфікування внаслідок каталітичного розщеплення кініногенів під дією калекреїнових ферментів. Кініни відіграють важливу роль у патофізіологічних процесах, що супроводжуються болем і запаленням. Їхні біологічні ефекти опосередковуються двома сполученими з G-білком мембранними рецепторами, позначуваними B1 і B2. Обидва, B1 і B2 рецептори, були клоновані [Biochem. Biophys. Res. Commun., 184 (1992) 260-268 і J.Biol.Chem., 269 (1994) 21583-21586] і механізми, що регулюють їхню експресію, самопідтримку й сигнальну функцію, перебувають у стадії інтенсивних вивчень [Mol. Pharmacol., 56 (1999) 325-333 і J. Cell. Physiol. 193 (2002) 275-286].

Перша група кінінів, брадікінін (BK) і калідин (LysBK), переважно діють шляхом стимуляції B2 рецепторів, що нерегульовано експресуються й швидко десенсибілізуються, та які широко поширені в багатьох тканинах. З іншого боку, їх активні карбоксипептидазні метаболіти, друга група кінінів, desArg⁹BK (DABK) і LysdesArg⁹BK (LysDABK), активують B1 рецептори, що індуються й не десенсибілізуються, та які рідко експресуються при непатологічних умовах. Звичайно B1 рецептори швидко утворюються після ушкоджень різного походження (травма тканин, інфекції, ін.). Таким чином, вважається, що активація B1 рецепторів є частиною генералізованої відповіді, яка включає місцеву ко-експресію (в кінцевому рахунку, активацію) ферментів, рецепторів, фізіологічно активних речовин, цитокінів і хемокінів, які, загальновідомо, відіграють ключову роль у реакціях тканин негайного й уповільненого типу на різного виду ушкодження.

На експериментальних моделях було продемонстровано, що спостерігається перемикавання домінування функціонування від B2 до B1 у хронічних запальних станах. Якщо B2 рецептор залучається в гострій фазі запальної й больової реакції, то B1 рецептор включається в хронічній фазі цієї реакції. Включення кінінових рецепторів у запальній і больовій трансдукції підтверджується результатами досліджень на мишах з недостатнім рівнем брадікінінових B1 рецепторів. Миші з дефіцитом B1 рецепторів відрізнялися від мишей дикого типу за сенсорними функціями, виявляючи підвищені анальгезуючі пороги до шкідливих хімічних і теплових стимулів і різке зниження накопичення поліморфно-ядерних лейкоцитів у вогнищах запалення [PNAS, 97 (2000) 8140-8145 і Neuropharmacology 41 (2001) 1006-1012]. Крім того, найбільш оригінальною знахідкою в мишей з дефіцитом B1 рецепторів був прямий доказ участі основних кінінових рецепторів у ноцицепції, припускаючи, що гіпоальгезія, спостережувана в мишей з нокаутованими B1-рецепторами, частково виникає внаслідок зниженої центральної сенсибілізації в спинному мозку. Проте, незалежно від вищевказаних змін, B1-нокаутовані миші явно були нормальними без яких-небудь видимих патологічних змін.

За винятком даних про основну експресію B1 рецепторів на периферії, останнім часом усе більше даних демонструють, що B1 рецептори нерегульовано експресуються 'центрально' у деяких нейрональних елементах, включаючи спинний мозок і деякі вищі структури, так само. Функція даних рецепторів неясна, але вони залучені в больову трансмісію й гіперальгезію. Отже, можна припустити, що антагоністи B1 рецепторів є придатними в знятті болю не тільки через периферичні ділянки, але також, можливо, мають більш широкий спектр анальгезуючих ефектів, якщо вони блокують центральні B1 рецептори, крім усього іншого [NeuroReport 11 (2000) 4003-4005; NeuroReport, 12 (2001) 2311-2313; Neuroscience 107 (2001) 665-673 і Neuroscience Letters 294 (2000) 175-178].

Виходячи з наукових даних, брадікінінові рецептори беруть участь в опосередкуванні болю й гіперальгезії різними способами. Антагоністи B1 рецепторів можуть мати різноманітні механізми дії. Вони мають (1) непрямі ('периферичні') ефекти на ноцицептори через інгібування вивільнення інших аллогенних медіаторів. N.B. B1 рецептори, вироблювані при запальній індукції на клітини, що прилягають до чутливих нейронів (макрофаги, фібробласти або ендотеліальні клітини), беруть участь у вивільненні медіаторів (простогландинів, цитокінів і оксиду азоту), які сенсибілізують або активують ноцицептори. (2) прямі ('периферичні') ефекти на ноцицептори, експресуючи B1 рецептори (нерегульовано) або при індукції й (3) 'центральні' ефекти на больовий процес у поверхневих шарах заднього рогу спинного мозку.

Таким чином, пероральні активні непептидні антагоністи брадікінінових B1-рецепторів

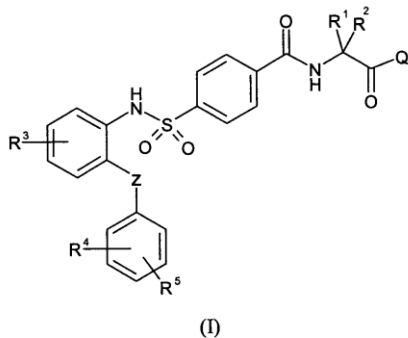
можуть бути потенційними терапевтичними агентами в лікуванні хронічного запального болю.

Деякі патенти й патентні заявки описують антагоністи брадикінінових В1-рецепторів, які мають різні хімічні структури. Такі документи представлені, наприклад, у наступних міжнародних патентних заявках: WO200075107, WO02076964, WO04054584, WO02099388, WO05004810.

5 Суть винаходу

Ми виявили клас похідних бензамідів, які мають високу спорідненість до брадикінінових В1-рецепторів і вибірковість над брадикініновими В2 рецепторами. Вибірковість є особливо важливою властивістю, оскільки набагато менше проявляються небажані побічні ефекти сполук.

Дійсний винахід належить до нових похідних фенілсульфамоїл бензамідів формули (I)



10

де

R¹ представляє атом водню або C₁-C₄ алкільну групу;

R² вибирається з (1) атома водню; (2) C₁-C₆ лінійної або розгалуженої алкільної групи; (3) - (CH₂)ₙ-NH₂; (4) -(CH₂)ₙ-OH; (5) -(CH₂)ₙ-CO-NH₂; (6) -(CH₂)ₙ-COORᶜ; (7) бензилу, необов'язково

15

заміщеного однією або більше гідрокси групою або атомом галогену; або R¹, R² і атом вуглецю, до якого вони обоє прикріплені, утворюють 3-7-членне циклоалкільне кільце;

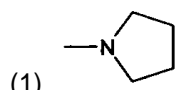
R³, R⁴ і R⁵ представляють, незалежно один від одного, атом водню; атом галогену; ціано; нітро; аміно групу; або аміно групу, заміщену однією або більше C₁-C₄ алкільною групою; трифторметильну групу; C₁-C₄ алкіл; C₁-C₄ алкокси; трифторметокси; C₁-C₄ алкоксикарбоніл; - C(=O)-NH₂ або гідрокси групу;

20

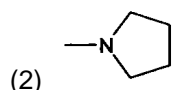
Z вибирається з (1) одинарного зв'язку; (2) атома кисню; (3) CH₂ групи; (4) CO групи; (5) NRᶜ групи; (6) атома S; (7) SO₂ групи;

Q вибирається з

25

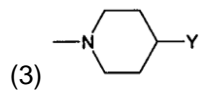


(1) , необов'язково заміщеного -(CH₂)ₘ-OH групою, або -(CH₂)ₙ-X-P групою;

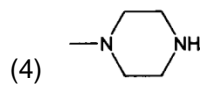


(2) , необов'язково заміщеного однією або більше C₁-C₄ алкільною групою, одним або більше атомом галогену, -(CH₂)ₘ-OH групою, -(CH₂)ₘ-NH₂ групою, -(CH₂)ₘ-CO-NH₂ групою, трифторметильною групою, оксо групою, -(CH₂)ₘ-CN групою; -NH-CO-(C₁-C₄ алкіл) групою, -NH-SO₂-(C₁-C₄ алкіл) групою, -(CH₂)ₘ-COORᶜ групою, -CO-NRᶜRᵈ групою, -(C₁-C₄ алкокси) групою, - NH-CO-(CH₂)ₘ-CF₃ групою, -NH-SO₂-CH₂-CF₃ групою;

30

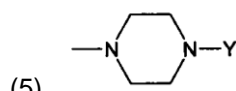


(3) групи;

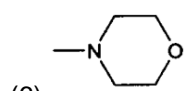


(4) , необов'язково заміщеною оксо групою, -SO₂-(C₁-C₄ алкіл) групою, C₁-C₄ алкільною групою, -CO-(C₁-C₄ алкіл) групою, -(CH₂)ₘ-O-(CH₂)ₘ-OH групою, -(CH₂)ₘ-OH групою, - SO₂-NRᶜRᵈ групою, -CO-NRᶜRᵈ групою;

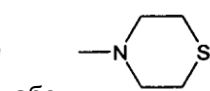
35



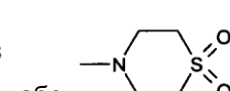
(5) групи;



(6)



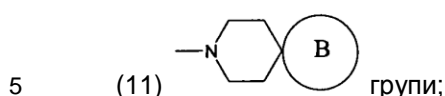
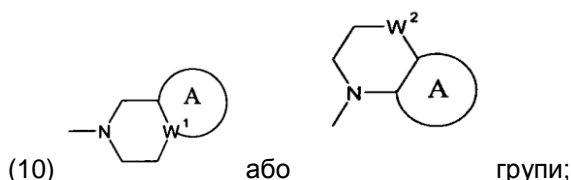
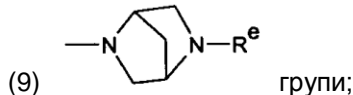
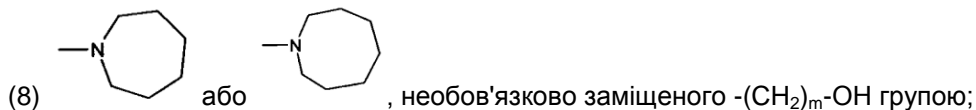
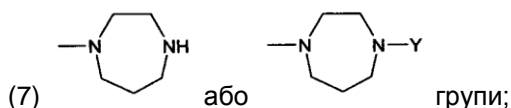
або



або



групи;



Y вибирається з (1) $-(CH_2)_n-NR^aR^b$; (2) $-(CH_2)_n-X-P$ групи;

n представляє ціле від 0 до 6;

m представляє ціле від 0 до 3;

10 X вибирається з (1) одинарного зв'язку; (2) атома кисню; (3) $-CO-NR^c$ групи; (4) CO або SO_2 групи;

R вибирається з (1) фенільної групи, необов'язково заміщеної одним або більше атомом галогену, гідрокси, ціано, аміно або C_1-C_4 алкільною групою; (2) насиченого, частково ненасиченого або ароматичного 4-7-членного кільця, що містить 1-3 гетероатоми, обрані з O, S, SO_2 і N; де зазначене кільце необов'язково заміщене одним або більше атомом галогену, оксо, гідрокси, ціано, аміно або C_1-C_4 алкільною групою; (3) C_5-C_8 циклоалкільної групи;

R^a і R^b представляють (1) атом водню, за умови, що R^a і R^b можуть одночасно не бути атомами водню; (2) лінійну або розгалужену C_1-C_6 алкільну групу; (3) R^a , R^b і атом азоту, до якого вони обоє прикріплені, разом формують насичене, частково ненасичене або ароматичне 4-7-членне кільце, що містить 0-3 гетероатоми (у доповненні до атома азоту, до якого R^a і R^b прикріплені), обрані з O, S, SO_2 і N; де зазначене кільце є необов'язково заміщеним одним або більше атомом галогену, оксо, ціано, гідрокси або C_1-C_4 алкільною групою;

R^c представляє атом водню або C_1-C_4 алкільну групу;

25 R^d представляє атом водню, C_1-C_4 алкільну групу, C_1-C_4 гідроксialкільну групу, C_3-C_8 циклоалкільну групу;

R^e представляє атом водню, C_1-C_4 алкільну групу, бензильну групу;

30 A являє собою (1) C_4-C_7 циклоалкільне кільце; (2) а насичене, частково ненасичене або ароматичне 5-7-членне кільце, що містить 0-4 гетероатоми, включаючи W^1 , обрані з O, S, SO_2 і N; де зазначене кільце є необов'язково заміщеним одним або більше атомом галогену, оксо, ціано, гідрокси, аміно, феніл або C_1-C_4 алкільною групою;

B являє собою насичене, частково ненасичене або ароматичне 4-7 членне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, обрані з O, S, SO_2 і N; де зазначене кільце є необов'язково заміщеним одним або більше атомом галогену, оксо, ціано, гідрокси, аміно, феніл або C_1-C_4 алкільною групою;

35 W^1 являє собою атом вуглецю, атом азоту або CH групу;

W^2 являє собою атом кисню, атом сірки, NH, CH_2 або SO_2 групу;

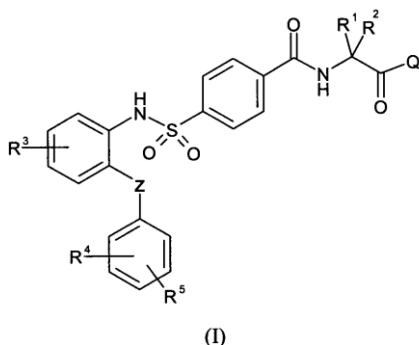
і їх оптичні антиподи або рацемати та/або солі та/або гідрати та/або сольвати.

Винахід також належить до фармацевтичних композицій, що містять сполуки формули (I) або їх оптичні антиподи або рацемати або солі або гідрати або сольвати як активний інгредієнт.

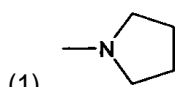
40 Крім того, цілями дійсного винаходу є синтез сполук формули (I) і хімічне й фармацевтичне виробництво лікарських засобів, що містять такі сполуки, а також способи лікування за допомогою цих сполук, які передбачають введення ссавцеві - включаючи людину -, що потребує лікування, ефективної кількості/кількостей сполук формули (I) дійсного винаходу, як таких або в складі лікарського засобу.

45 Докладний опис винаходу

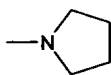
Дійсний винахід належить до нових фенілсульфамоїл бензамідних похідних антагоністів брадикінінових В1 рецепторів формули (I)



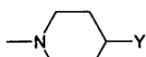
- де
 5 R^1 представляє атом водню або C_1 - C_4 алкільну групу;
 R^2 вибирається з (1) атома водню; (2) C_1 - C_6 лінійної або розгалуженої алкільної групи; (3) - $(CH_2)_n-NH_2$; (4) - $(CH_2)_n-OH$; (5) - $(CH_2)_n-CO-NH_2$; (6) - $(CH_2)_n-COOR^c$; (7) бензилу, необов'язково заміщеного однією або більше гідрокси групою або атомом галогену; або
 R^1 , R^2 і атом вуглецю, до якого вони обоє прикріплені, утворюють 3-7-членне циклоалкільне
 10 кільце;
 R^3 , R^4 і R^5 представляють, незалежно один від одного, атом водню; атом галогену; ціано; нітро; аміно групу; або аміно групу, заміщену однією або більше C_1 - C_4 алкільною групою; трифторметильну групу; C_1 - C_4 алкіл; C_1 - C_4 алкокси; трифторметокси; C_1 - C_4 алкоксикарбоніл; - $C(=O)-NH_2$ або гідрокси групу;
 15 Z вибирається з (1) одинарного зв'язку; (2) атома кисню; (3) CH_2 групи; (4) CO групи; (5) NR^c групи; (6) атома S ; (7) SO_2 групи;
 Q вибирається з



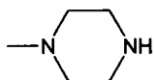
- (1) , необов'язково заміщеного - $(CH_2)_m-OH$ групою, або - $(CH_2)_n-X-P$ групою;



- (2) , необов'язково заміщеного однією або більше C_1 - C_4 алкільною групою, одним або більше атомом галогену, - $(CH_2)_m-OH$ групою, - $(CH_2)_m-NH_2$ групою, - $(CH_2)_m-CO-NH_2$ групою, трифторметильною групою, оксо групою, - $(CH_2)_m-CN$ групою; - $NH-CO-(C_1-C_4$ алкіл) групою, - $NH-SO_2-(C_1-C_4$ алкіл) групою, - $(CH_2)_m-COOR^c$ групою, - $CO-NR^cR^d$ групою, - $(C_1-C_4$ алкокси) групою, - $NH-CO-(CH_2)_m-CF_3$ групою, - $NH-SO_2-CH_2-CF_3$ групою;



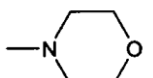
- (3) групи;



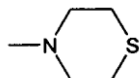
- (4) , необов'язково заміщеною оксо групою, - $SO_2-(C_1-C_4$ алкіл) групою, C_1 - C_4 алкільною групою, - $CO-(C_1-C_4$ алкіл) групою, - $(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-OH$ групою, - $(CH_2)_m-OH$ групою, - $SO_2-NR^cR^d$ групою, - $CO-NR^cR^d$ групою;



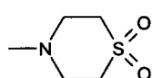
- (5) групи;



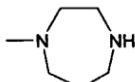
- (6) або



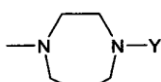
- або



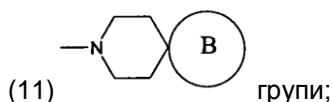
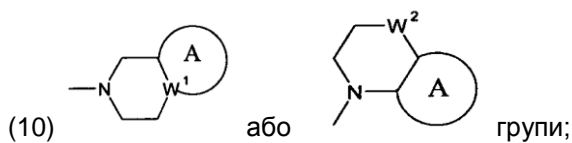
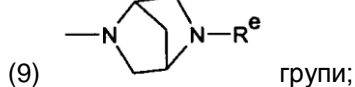
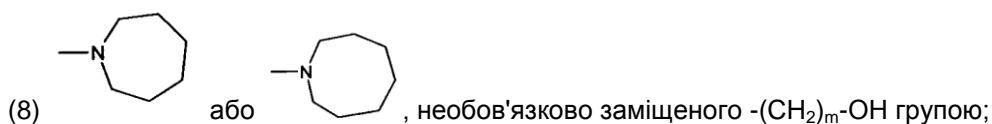
- групи;



- (7) або



- групи;



5

Y вибирається з (1) $-(CH_2)_n-NR^aR^b$; (2) $-(CH_2)_n-X-P$ групи;

n представляє ціле від 0 до 6;

m представляє ціле від 0 до 3;

X вибирається з (1) одинарного зв'язку; (2) атома кисню; (3) $-CO-NR^c$ групи; (4) CO або SO_2 групи;

10

P вибирається з (1) фенільної групи, необов'язково заміщеної одним або більше атомом галогену, гідрокси, ціано, аміно або C_1-C_4 алкільною групою; (2) насиченого, частково ненасиченого або ароматичного 4-7-членного кільця, що містить 1-3 гетероатоми, обрані з O, S, SO_2 і N; де зазначене кільце необов'язково заміщене одним або більше атомом галогену, оксо, гідрокси, ціано, аміно або C_1-C_4 алкільною групою; (3) C_5-C_8 циклоалкільної групи;

15

R^a і R^b представляють (1) атом водню, за умови, що R^a і R^b можуть одночасно не бути атомами водню; (2) лінійну або розгалужену C_1-C_6 алкільну групу; (3) R^a , R^b і атом азоту, до якого вони обоє прикріплені, разом формують насичене, частково ненасичене або ароматичне 4-7-членне кільце, що містить 0-3 гетероатоми (у доповненні до атома азоту, до якого R^a і R^b прикріплені), обрані з O, S, SO_2 і N; де зазначене кільце є необов'язково заміщеним одним або більше атомом галогену, оксо, ціано, гідрокси або C_1-C_4 алкільною групою;

20

R^c представляє атом водню або C_1-C_4 алкільну групу;

R^d представляє атом водню, C_1-C_4 алкільну групу, C_1-C_4 гідроксialкільну групу, C_3-C_8 циклоалкільну групу;

25

R^e представляє атом водню, C_1-C_4 алкільну групу, бензильну групу;

A являє собою (1) C_4-C_7 циклоалкільне кільце; (2) а насичене, частково ненасичене або ароматичне 5-7-членне кільце, що містить 0-4 гетероатоми, включаючи W^1 , обрані з O, S, SO_2 і N; де зазначене кільце є необов'язково заміщеним одним або більше атомом галогену, оксо, ціано, гідрокси, аміно, феніл або C_1-C_4 алкільною групою;

30

B являє собою насичене, частково ненасичене або ароматичне 4-7 членне кільце, що містить 1-3 гетероатома, обраного з O, S, SO_2 і N; де зазначене кільце є необов'язково заміщеним одним або більше атомом галогену, оксо, ціано, гідрокси, аміно, феніл або C_1-C_4 алкільною групою;

W^1 являє собою атом вуглецю, атом азоту або CH групу;

35

W^2 являє собою атом кисню, атом сірки, NH, CH_2 або SO_2 групу;

і їх оптичні антиподи або рацемати та/або солі та/або гідрати та/або сольвати.

Винахід також належить до фармацевтичних композицій, що містять сполуки формули (I) або їх оптичні антиподи або рацемати або солі або гідрати або сольвати як активний інгредієнт.

40

Крім того, цілями дійсного винаходу є синтез сполук формули (I) і хімічне й фармацевтичне виробництво лікарських засобів, що містять такі сполуки, а також способи лікування за допомогою цих сполук, які передбачають введення ссавцеві - включаючи людину -, що потребує лікування, ефективної кількості/кількостей сполук формули (I) дійсного винаходу, як таких або в складі лікарського засобу.

45

Термін „галогеновий” замісник позначає атоми фтору, хлору, бромю або йоду. Термін C_1-C_4 алкільна група, що використовується в дійсному описі, позначає метилові, етилові, нормальні й ізопропілові й різні бутилові групи. Ці C_1-C_4 алкільні групи можуть бути в складі C_1-C_4 алкокси-груп і C_1-C_4 гідроксialкільних груп.

4-7 членне гетероциклічне кільце, у значенні R^a і R^b , може бути, напр., піперидиновим, піролідиновим, піперазиновим, гомопіперазиновим, морфоліновим, тіоморфоліновим і подібним.

4-7 членне гетероциклическе кільце, у значенні Р і В, може бути, напр., імідазольним, триазоловим, оксазольним, тіазольним, тетразольним, фурановим, тетрагідрофурановим, піримідиновим, піридиновим, піперидиновим, піролідиновим, піразиновим, піперазиновим, гомопіперазиновим, морфоліновим, тіоморфоліновим і подібним.

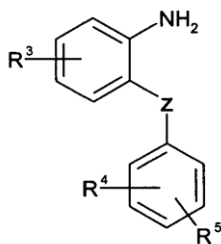
Насичене, частково ненасичене або ароматичне 5-7 членне кільце, у значенні А, може бути, напр., імідазольним, триазоловим, оксазольним, тіазольним, тетразольним, піримідиновим, піридиновим, піперидиновим, піролідиновим, піразиновим, піперазиновим, гомопіперазиновим, морфоліновим, тіоморфоліновим і подібним.

Винахід належить також до солей сполуки формули (I), утворених з кислотами або основами.

Як органічні, так і неорганічні кислоти можуть використовуватися для утворення солей, одержуваних за допомогою додавання кислоти. Придатними неорганічними кислотами можуть бути, напр., соляна кислота, сірчана кислота й фосфорна кислота. Представниками моновалентних органічних кислот можуть бути, напр., мурашина кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, пропіонова кислота й різні масляні кислоти, валеріанові кислоти й капринові кислоти. Представниками бівалентних органічних кислот можуть бути, напр., щавлева кислота, малінова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота й бурштинова кислота. Також можуть застосовуватися й інші органічні кислоти, такі як гідроксикислоти, напр., лимонна кислота, винна кислота, або ароматичні карбонові кислоти, напр., бензойна кислота або саліцилова кислота, а також аліфатичні й ароматичні сульфонові кислоти, напр., метансульфонова кислота й п-толуолсульфонова кислота. Особливо значимими групами солей, одержуваних за допомогою додавання кислоти, є такі, у яких компонент кислоти сам по собі не має терапевтичного ефекту в застосовуваній дозі або він не чинить несприятливого впливу на дію активного інгредієнта. Такі солі, одержувані за допомогою додавання кислоти, є фармацевтично придатними солями приєднання кислот. Причиною, чому солі приєднання кислот, які не належать до фармацевтично придатних солей приєднання кислот, належать до дійсного винаходу, є те, що, у даному випадку, вони можуть бути ефективними в очищенні й виділенні бажаної сполуки.

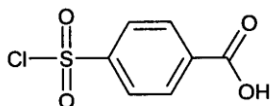
Серед солей, утворених основами, особливо значимими є солі, утворені лужними металами, напр., натрієм, калієм, лужноземельними металами, напр., кальцієм і магнієм, а також амонієм або органічними амінами. Останні основи можуть мати додаткові замісники, напр., гідрокси- або аміногрупи, які можуть впливати, напр., на розчинність і обробку продукту. Солі, утворені основами, є фармацевтично придатними солями приєднання основ.

Відповідно до винаходу, сполука формули (I) може бути синтезована за рахунок участі в реакції похідного амінів формули (II)



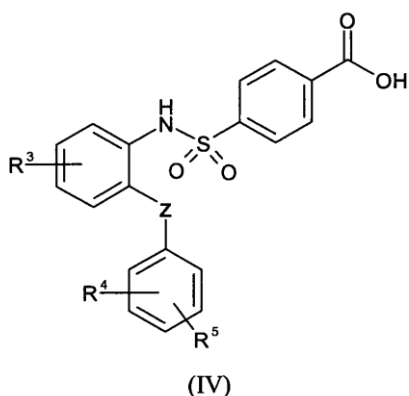
(II)

- де значення R^3 , R^4 і R^5 відповідає, як описано вище для формули (I) - разом із сульфонілхлоридом формули (III)

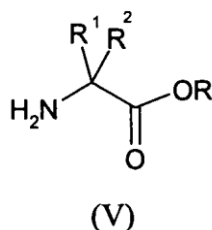


(III)

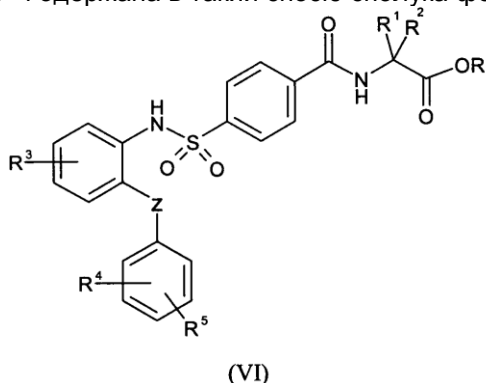
потім так одержане похідне фенілсульфамойл бензойної кислоти формули (N)



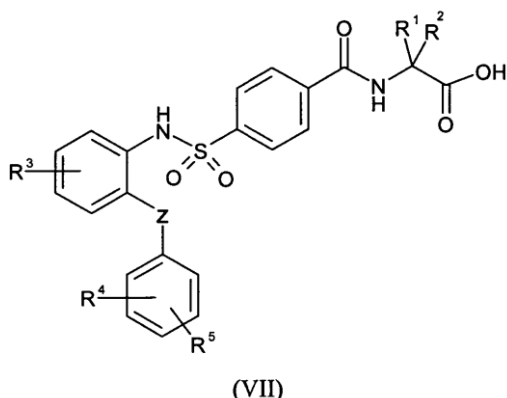
- де значення R^3 , R^4 і R^5 відповідає, як описано вище для формули (I) - вступає в реакцію з амінокислотою формули (V)



5 - де значення R^1 і R^2 відповідає описаному вище для формули (I) і R являє собою C_1 - C_4 алкіл - і одержана в такий спосіб сполука формули (VI)



- де значення R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R відповідає описаному вище - гідролізується до підсумкового похідного карбонової кислоти формули (VII)



10 - де значення R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^5 відповідає описаному вище - у підсумку останнє вступає в реакцію з похідним аміну Q і одержане похідне фенілсульфамойл бензаміду формули (I), у цьому випадку, може бути трансформоване в іншу сполуку формули (I) шляхом включення інших замісників і/або модифікації або видалення старих і/або солеутворення та/або виділення

15 сполуки із солі.

Реакція сульфонування переважно здійснюється в підходящому розчиннику, переважно в

присутності основи. Реакції виконуються з наступною тонкошаровою хроматографією. Необхідний час реакції становить 6-20 год. Виділення продукту реакції з реакційної суміші може здійснюватися такими способами.

а) Реакційну суміш концентрують і продукт виділяють шляхом кристалізації або екстракції. Якщо сировина не досить чиста, то може використовуватися колонкова хроматографія для її очищення. Колонкова хроматографія виконується або на прямій фазі з використанням Kieselgel 60 як адсорбента і різних систем розчинників, напр., н-гексан/етилацетат, хлороформ/метанол, дихлорметан/етилацетат або хлороформ/ацетон, як елюентів, або на зверненій фазі з використанням заповнювачів типу YMC-Pack ODS-AQ (виготовлених YMC) і ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота або ацетонітрил/вода/оцтова кислота як елюент.

б) Реакційну суміш вливають у крижану воду й виділяють продукт шляхом фільтрації або екстракції. Сировину кристалізують або очищають за допомогою колонкової хроматографії, як описано вище. Структури продуктів визначають за допомогою ІЧ, ЯМР або мас-спектрометрії.

Гідроліз сполуки формули (VI) може бути виконаний з основою, напр., гідроксидом лужного металу, переважно гідроксидом натрію або літію, або з кислотою, напр., органічною кислотою, переважно трифтороцтовою кислотою.

Утворення амідного зв'язку переважно здійснюється шляхом приготування активного похідного карбонової кислоти формули (N) або (VII), що вступає в реакцію з амінокислотою формули (V) або аміном Q, відповідно, переважно в присутності основи.

Перетворення карбонової кислоти в активне похідне може здійснюватися *in situ* під час утворення амідного зв'язку в підходящому розчиннику (напр., диметилформаміді, ацетонітрилі, хлорованих вуглеводнях або вуглеводнях або їх сумішах). Активними похідними можуть бути хлорангідриди (напр., одержані з карбонової кислоти з тіонілхлоридом), змішані ангідриди (напр., одержані з карбонової кислоти з ізобутилхлороформатом у присутності основи, напр., триетиламіну), активні складні ефіри (напр., приготовлені з карбонової кислоти разом з гідроксибензотриазолом (HOBt) і дициклогексил-карбодіімідом (DCC) або О-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфатом (HBTU) у присутності основи, напр., триетиламіну). Активні похідні можуть бути одержані при температурі в межі від 0°C до кімнатної температури. До одержаного в такий спосіб розчину або суспензії додають відповідну амінокислоту формули (V) або амін Q у вигляді основи або у вигляді солі, утвореної з неорганічною кислотою, у присутності основи, напр., триетиламіну, необхідного для виділення аміну. Реакції конденсації супроводжуються тонкошаровою хроматографією. Необхідний час реакції становить 6-20 год. Обробку реакційної суміші проводять різними способами.

а) Реакційну суміш концентрують і залишок кристалізують або екстрагують з підходящим органічним розчинником і, у цьому випадку, очищають за допомогою колонкової хроматографії. Колонкову хроматографію виконують на прямій фазі з використанням як адсорбента Kieselgel 60 і як елюентів різних систем розчинників, напр., толуол/метанол, хлороформ/метанол або толуол/ацетон, або на зверненій фазі з використанням заповнювачів типу YMC-Pack ODS-AQ (виготовлених YMC) і системи ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота або ацетонітрил/вода/оцтова кислота як елюента.

б) Реакційну суміш безпосередньо очищають за допомогою колонкової хроматографії, як описано вище, з одержанням чистого продукту.

Структури продуктів визначають шляхом ІЧ, ЯМР і мас-спектрометрії.

Одержані похідні бензамідів формули (I) - незалежно від способу одержання - у цьому випадку можуть бути перетворені в іншу сполуку формули (I) шляхом введення додаткових замісників і/або модифікацією та/або видаленням існуючих замісників і/або утворенням солей з кислотами та/або виділенням бензамідного похідного формули (I) з одержаних солей приєднання кислоти шляхом обробки основою, і/або вільне сульфаніламідне похідне формули (I) може бути перетворене в сіль шляхом обробки основою.

Наприклад, відщеплення бензильної групи від N-бензильної групи, що позначається R^e, може здійснюватися, напр., каталітичним гідруванням або разом із хлоретилхлорформатом у підходящому розчиннику. Сполуки формули (I), що містять вільну гідроксигрупу, можуть бути перетворені в ацилоксильні або сульфоксильні похідні за допомогою різних ацилюючих або сульфонілюючих агентів. Реакції можуть здійснюватися, наприклад, у хлорованих вуглеводнях з використанням хлорангідриду або ангідриду кислоти як ацилюючого агента в присутності основи (напр., триетиламіну або карбонату натрію). Сульфаніламідні похідні формули (I), що містять нітрогрупу, можуть бути перетворені в аміни шляхом відновлення й аміни додатково можуть вступати в реакцію з одержанням амідів кислоти, як описано для ацилювання гідроксигруп, або можуть бути синтезовані карбаматні похідні. Групи складних ефірів можуть бути гідролізовані й одержані вільні карбонові кислоти можуть перетворюватися в аміді при

взаємодії з підходящими похідними амінами. Група N-(трет-Бутоксикарбонілу) може відщеплюватися за допомогою органічних або неорганічних кислот (напр., трифтороцтової кислоти або хлориду водню). Ціаногрупи можуть перетворюватися в амідні, N-гідроксиамідинові або різні N-вмісні гетероциклічні групи.

5 Більшість амінокислот формули (V) і аміни Q або комерційно доступні, або можуть бути одержані різними відомими способами. Синтези деяких нових амінів Q описані в прикладах. Додержуючись цих способів, також можуть бути одержані інші аміни Q.

10 Сполуки дійсного винаходу, а також їх фармацевтично придатні солі або гідрати або сольвати можуть використовуватися окремо або відповідно у формі фармацевтичних композицій. Зазначені композиції (лікарські засоби) можуть перебувати у твердій, рідкій або напіврідкій формі й можуть бути додані фармацевтичний ад'ювант і допоміжні матеріали, стабілізатори, зволожувачі або емульгуючі агенти, речовини, що впливають на значення рН і осмотичний тиск, віддушки або ароматизатори, а також добавки, такі як розпушувачі або наповнювачі.

15 Доза, необхідна для надання терапевтичної дії, може варіюватися в широких межах і буде відповідати індивідуальним вимогам у кожному конкретному випадку, залежно від стадії хвороби, стану й маси тіла пацієнта, що перебуває на лікуванні, а також від чутливості пацієнта до активного інгредієнта, способу введення й числа обробок у день. Точна використовувана доза активного інгредієнта може бути легко визначена лікарем на основі знань рівня техніки, а також - пацієнта, що перебуває на лікуванні.

20 Фармацевтичні композиції, що містять активний інгредієнт дійсного винаходу, звичайно містять від 0,01 до 100 мг активного інгредієнта в одній дозованій одиниці. Звичайно, можливо, що кількість активного інгредієнта в деяких композиціях перевищує верхні й нижні межі, визначені вище.

25 Твердими формами фармацевтичних композицій можуть бути, наприклад, таблетки, драже, капсули, пігулки або ліофілізовані порошки в ампулах, придатні для приготування ін'єкцій. Рідкими композиціями є ін'єкційні й інфузійні композиції, рідкі лікарські засоби, запаєні рідини й краплі. Напіврідкими композиціями можуть бути мазі, бальзами, креми, мікстури, що струшуються, й супозиторії.

30 Для простого введення бажано, щоб фармацевтичні композиції включали дозовані одиниці, що містять кількість активного інгредієнта, яку варто ввести однократно або за кілька разів або половину, третю або четверту частину від них. Такими дозованими одиницями є, напр., таблетки, які можуть бути розділені за допомогою канавок, відокремлюючи половину або чверть таблетки для точного введення необхідної кількості активного інгредієнта.

35 Таблетки можуть бути покриті розчинною в кислоті оболонкою для забезпечення вивільнення вмісту активного інгредієнта після проходження через шлунок. Такі таблетки є покритими ентérosолубільною оболонкою. Подібна дія може також досягатися інкапсулюванням активного інгредієнта.

40 Фармацевтичні композиції для перорального введення можуть містити, наприклад, лактозу або крохмаль як наповнювачі, карбоксиметилцелюлозу натрію, метилцелюлозу, полівінілпіролідін або крохмальну пасту як сполучні речовини або гранулювальні агенти. Картопляний крохмаль або мікрористалічну целюлозу додають як розпушувальні агенти, а також можуть використовуватися ультраамілопектин або формальдегідний казеїн. Як антиадгезивні та змашувальні засоби можуть використовуватися тальк, колоїдна кремнієва кислота, стеарин, стеарат кальцію або магнію.

45 Таблетки можуть бути одержані, напр., шляхом вологого гранулювання з наступним пресуванням. Змішані активні інгредієнти й наповнювачі, а також, у даному випадку, частину розпушувальних агентів гранулюють у водному, спиртовому або водно-спиртовому розчині зв'язувальної речовини з використанням підходящого встаткування, потім грануляту висушують. 50 До сухого грануляту додають інші розпушувальні, змашувальні та антиадгезійні агенти й суміш пресують у таблетку. У даному випадку, таблетки виготовляють із канавками, що ділять таблетку навпіл, для кожного введення.

Таблетки можуть бути виготовлені пресуванням безпосередньо із суміші активного інгредієнта й потрібних допоміжних речовин. У цьому випадку, таблетки можуть бути покриті за допомогою добавок, широко відомих у фармацевтичній практиці, наприклад, віддушок, барвників, таких як цукор, похідних целюлози (метил- або етилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза натрію й т.д.), полівінілпіролідону, фосфату кальцію, карбонату кальцію, харчових барвників, харчових настоянок, ароматизаторів, пігментів на основі оксиду заліза й т.д. У випадку капсул суміш активного інгредієнта й допоміжних речовин поміщають у 60 капсули.

Рідкі пероральні композиції, наприклад суспензії, сиропи, еліксири, можуть бути виготовлені за допомогою води, гліколів, масел, спиртів, барвників і віддушок.

Для ректального введення композиція укладається в супозиторії або клізми. Супозиторії, крім активного інгредієнта, можуть містити носій, так звані просупозиторії на основі свинячого жиру. Носіями можуть бути рослинні олії, такі як гідровані рослинні олії, тригліцериди C₁₂-C₁₈ жирних кислот (переважно носії, що мають товарне найменування Witepsol). Активний інгредієнт гомогенно змішують із розплавленими просупозиторіями на основі свинячого жиру й формують супозиторії.

Для парентерального введення композицію складають у вигляді ін'єкційного розчину. Для одержання ін'єкції розчин, що складається з активних інгредієнтів, розчиняють у дистильованій воді та/або в різних органічних розчинниках, таких як гліколеві ефіри, у цьому випадку в присутності розчинників, наприклад, поліоксіетиленсорбітан-монолаурат, -моноолеат або моностеарат (Tween 20, Tween 60, Tween 80). Ін'єкційний розчин може також містити різні допоміжні речовини, такі як консерванти, наприклад, етилендіамінтетраацетат, а також агенти, що підтримують значення рН, і буфери, і, у даному випадку, місцеву анестезуючу речовину, напр., лідокаїн. Ін'єкційний розчин, що містить активний інгредієнт винаходу, фільтрують до наповнення їм ампул і стерилізують після наповнення.

Якщо активний інгредієнт гігроскопічний, він може бути стабілізований за допомогою ліофілізації.

Застосування

Сполуки дійсного винаходу є антагоністами брадікінінових рецепторів, а саме селективними антагоністами брадікінінових B₁ рецепторів, внаслідок чого є придатними для лікування або профілактики больових або запальних процесів. Сполуки можуть бути ефективними для лікування болю, включаючи, напр., хронічний біль, особливо біль запального характеру, гіперальгезію, кістковий і суглобний біль (остеоартрит), біль через повторювані рухи, м'язово-лицьовий біль (м'язова травма, фіброміалгія), вісцеральний біль (виразковий коліт, панкреатит, цистит, увеїт), периопераційний біль (загальна хірургія, гінекологічний), післяопераційний біль (післяопераційний больовий синдром), посттравматичний біль (напр., розтягання або переломи), невропатичний біль (постгерпетична невралгія, ушкодження нерва, фантомний біль в ампутованих кінцівках, мононевропатія, поліневропатія), зубний біль і раковий біль. Крім того, для лікування болю, пов'язаного зі стенокардією, менструацією, діабетичною васкулопатією, посткапілярною резистентністю або симптомами діабету, залежного від інсуліну (напр., гіперглікемія, діурез, протеїнурія й підвищене виділення із сечею нітритів і калікреїну), діабетичною гіперальгезією. Більш того, сполуки можуть використовуватися для лікування хвороби Квінке, атеросклерозу, септичного шоку, напр., як протигіповолемічні і/або антигіпотензивні агенти, і сепсису. Вони можуть застосовуватися як релаксанти гладенької мускулатури для лікування спазму шлунково-кишкового тракту або матки. Крім того, сполуки дійсного винаходу можуть додатково застосовуватися в лікуванні запальних порушень шкіри, таких як псоріаз і екзема, і ушкоджень шкіри, включаючи опік і сонячний опік (УФ-еритема й біль). Сполуки можуть використовуватися в лікуванні запального болю різного походження (напр., ревматоїдний артрит, ревматична хвороба, тендосиновіт, захворювання печінки, синдром подразненого кишечника, хвороба Крона, нефрит, алергійний риніт, вазомоторний риніт, увеїт, гінгівіт), алергій. Такі сполуки можуть застосовуватися терапевтично для лікування запального захворювання дихальних шляхів, напр., хронічного обструктивного захворювання легенів, синдрому розладу дихання у дорослих, бронхіту, пневмонії, астми. Вони можуть використовуватися для контролювання, обмеження або зміни гіперреактивності дихальних шляхів при астмі, для лікування спадкової й набутої астми, включаючи алергійну астму (атопічну або неатопічну), професійну астму, астму, обтяжену вірусною або бактеріальною інфекцією, інші неалергічні астми, синдром "бронхіту немовлят", а також викликаний фізичним навантаженням бронхостеноз. Вони можуть бути ефективними проти пневмоконіозу, включаючи алюмінієвий пневмоконіоз, антракоз, азбестовий пневмоконіоз, викликаний вдиханням пилу пневмоконіоз, птілоз, сидероз, силікоз, тютюновий пневмоконіоз і пневмоконіоз від вдихання бавовняного пилу. Додатково, вони можуть бути ефективними для деяких неврологічних порушень, напр., проти розсіяного склерозу, хвороби Альцгеймера, епілепсії, набряку мозку, головного болю, включаючи сильний нападopodobний головний біль із періодичними рецидивами, мігрень, включаючи профілактику й застосування в період нападу, а також закритої травми голови.

Біологічне визначення

Функціональний аналіз:

Оцінка активності антагоніста на B₁ і B₂ рецепторах in vitro шляхом вимірювання

цитоплазматичної концентрації іонів кальцію ямковим флуориметричним лічильником у клітинах, що експресують рекомбінантні людські B1 або B2 рецептори

Культура клітин

Клітини яєчника китайського хом'яка (CHO-клітини), які стабільно експресують рекомбінантні людські B1-рецептори (CHO-B1, Euroscreen) або B2-рецептори (CHO-B2, Perkin-Elmer), культивували в модифікованому за способом Дульбекко середовищі Ігла (DMEM), що містить 10% фетальну телячу сироватку (FCS), 100 Мкг/мл пеніциліну, 0,1 мг/мл стрептоміцину, 0,25 мкг/мл амфотерицину В, 1% мінімальне есенціальне середовище Ігла (MEM), розчин неесенціальних амінокислот, 600 мкг/мл G418, 1% піруват (для B2-клітинної лінії). Клітини зберігали при 37°C у вологій камері в атмосфері, що містить 5% CO₂ і 95% повітря, і пересівали 1:4 три рази в тиждень. Клітини висівали в концентрації 1,5-2,5×10⁴ клітин/лунку на 96-лункові мікропланшети, вимірювання цитоплазматичної концентрації іонів кальцію ([Ca²⁺]_i) здійснювали через 1-2 дні після висівання.

Флуориметричне вимірювання цитоплазматичної концентрації кальцію

Вимірювання [Ca²⁺]_i виконували на CHO-B1 і CHO-B2 клітинах, які стабільно експресують людські B1 і B2 рецептори, відповідно. Клітини вирощували в стандартних 96-лункових мікропланшетах і перед вимірюванням навантажували флуоресцентним Ca²⁺-чутливим барвником, fluo-4/AM (2 мкм): після видалення культурального середовища до клітин додавали барвник (розчинений в аналітичному буфері: 145 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 2 мМ MgCl₂, 2 мМ CaCl₂, 10 мМ HEPES, 20 мМ D-глюкози, 2 мМ пробенециду, 100 мкл/лунку) і клітини інкубували при 37°C у вологій камері в атмосфері, що містить 5% CO₂ і 95% повітря, протягом 40-120 хв. Для припинення зафарбовування навантажені клітини двічі промивали аналітичним буфером. Після промивання, залежно від експериментальної установки, у кожному лунку додавали тестовані сполуки з різними концентраціями (розведені в позаклітинному буфері з основного розчину DMSO, підсумкова концентрація DMSO становила <0,1%) або буфер. Після інкубації при 37°C протягом 20-25 хв, вимірювали вихідний рівень і викликані агоністом зміни концентрації [Ca²⁺]_i по стовпцях за допомогою ямкового флуориметричного лічильника (Fluoroskan Ascent, Labsystems). Збудження й визначення поглинання здійснювали із дна лунки. Використовували фільтри для Fluo- 4: збудливий фільтр - 485 нм, поглинаючий фільтр - 538 нм. Всю процедуру вимірювання проводили при 37°C і під контролем спеціального програмного забезпечення. Інгібувальна здатність тестових сполук оцінювалася за допомогою вимірювання зниження в підвищенні [Ca²⁺]_i, викликаного агоністами, у присутності різних концентрацій сполук. Агоністами були LysDABK для CHO-B1 і брадикінін для CHO-B2 клітин. Агоністи застосовувалися при концентрації EC₈₀, при цьому рівні EC₈₀ визначали із щодня встановлених кривих дозової залежності. Дані про флуоресценцію виражали як ΔF/F (зміна флуоресценції по відношенню до вихідного значення). Всі обробки на одному планшеті вимірювали в численних лунках. Дані із всіх лунок з однаковими обробками усереднювали й для аналізу використали середні значення. Інгібувальну здатність сполуки в точці одиничної концентрації виражали як інгібування у відсотках відгуку на контрольний агоніст. Сигмоїдальні криві концентрація – інгібування відповідали даним (одержаним, щонайменше, із трьох незалежних досліджень) і IC₅₀-значення визначали як концентрацію, що викликає половину від максимального інгібування, викликаного сполукою.

Досліджуваними вихідними сполуками, виміряними у функціональному тесті й тесті зв'язування, є наступні:

1) 4-{2-[(2,2-дифеніл-етил)-аміно]-5-[4-{4-[(4-метил-1-піперазиніл)-карбоніл]-1-піперидиніл]-сульфоніл}-бензоїл]-морфоніл (NVP-SAA164, Br. J. Pharmacol. 144 (2005) 889-899); K_i 8 нМ; IC₅₀: 33 нМ;

2) (R)-N-[2,3-дигідро-2-оксо-5-(2-феніл-етил)-1-пропіл-1H-1,4-бензодіазепін-3-іл]-N'-{4-[4-(4-піридиніл)-1-піперазиніл]-феніл}-сечовина (J. Med. Chem. 46 (2003) 1803-1806); K_i 0,59 нМ; IC₅₀ 1,9 нМ;

3) N-[4-(4'-біпіперидин)-1'-ілфеніл]-N'-[(3R)-2,3-дигідро-5-(4-метил-феніл)-2-оксо-1-пропіл-1H-1,4-бензодіазепін-3-іл]-сечовина (J. Med. Chem. 46 (2003) 1803-1806); K_i 13,4 нМ; IC₅₀ 64,5 нМ.

Величини K_i і IC₅₀, вимірені нами, для вихідних сполук добре узгоджуються з величинами, наведеними в літературі.

У Таблиці I перераховані найбільш ефективні сполуки даного винаходу, вимірені у функціональному аналізі.

Таблиця I

Номер прикладу	B1 функц.	Номер прикладу	B1 функц.
1.1	++++	2.34	++++
1.2	++++	3.1	++++
1.3	++++	3.2	++++
1.4	++++	3.3	++++
1.5	++++	3.4	++++
1.6	++++	3.5	++++
1.7	++++	3.6	++++
1.8	++++	3.7	++++
1.9	++++	3.8	++++
1.10	++++	3.9	++++
1.11	++++	3.10	++++
1.12	++++	3.13	++++
1.13	++++	3.14	++++
1.21	++++	3.15	++++
1.22	++++	3.16	++++
2.2	++++	3.17	++++
2.3	++++	11.1	++++
2.4	++++	11.2	++++
2.5	++++	11.3	++++
2.6	++++	11.4	++++
2.7	++++	11.5	++++
2.10	+++	11.6	++++
2.15	+++	11.7	++++
2.22	++++		

+ IC₅₀ > 0,5 мкМ++ IC₅₀ становить між 0,1 і 0,5 мкМ+++ IC₅₀ становить між 20 і 100 нМ++++ IC₅₀ < 20 нМ

Аналізи рецепторного зв'язування

5 1. Зв'язування людських рекомбінантних B1-рецепторів брадикініну

Аналізи зв'язування виконували на людських рекомбінантних брадикінін1 рецепторах (що експресуються в CHO-клітинах) відповідно до технічного паспорта Euroscreen (Cat.No.:ES-091). 20μg протеїну на пробірку інкубували з [3,4-проліл-3,4-³H(N)]-[Des-Arg¹⁰] Калідином як радіолігандом. Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 10 мкМ Lys-des-Arg⁹-Брадикініну. Підсумковий інкубаційний об'єм становив 250 мкл. Зразки інкубували протягом 15 хв при 25°C, потім швидко фільтрували під вакуумом через фільтри GF/B, попередньо вимочені протягом, щонайменше, 1 год в 0,5% PEI. Радіоактивність визначали за допомогою рідинної сцинтиляційної спектроскопії.

15 В таблиці II наведені найбільш ефективні сполуки даного винаходу, вимірені в аналізі зв'язування.

Таблиця II

Номер прикладу	B1 зв'язування	Номер прикладу	B1 зв'язування
1.1	++++	2.34	++++
1.2	++++	3.1	++++
1.3	++++	3.2	++++
1.4	++++	3.3	++++
1.5	++++	3.4	++++
1.6	++++	3.5	++++
1.7	++++	3.6	++++
1.8	++++	3.7	++++
1.9	++++	3.8	++++
1.10	++++	3.9	++++
1.11	++++	3.10	++++

1.12	++++	3.13	++++
1.13	++++	3.14	++++
1.21	++++	3.15	++++
1.22	++++	3.16	++++
2.2	++++	3.17	++++
2.3	++++	11.1	++++
2.4	++++	11.2	++++
2.5	++++	11.3	++++
2.6	++++	11.4	++++
2.7	++++	11.5	++++
2.10	+++	11.6	++++
2.15	+++	11.7	++++
2.22	++++		

+ $K_i > 0,5$ мкМ++ K_i становить між 0,1 і 0,5 мкМ+++ K_i становить між 20 і 100 нМ++++ $K_i < 20$ нМ

2. Зв'язування людських рекомбінантних В2-рецепторів брадикініну

Аналізи зв'язування виконували на людських рекомбінантних брадикінін2 рецепторах (що експресуються в CHO-клітинах) відповідно до технічного паспорта біологічних рецепторів (Cat.No.:RBHB2M) з невеликими модифікаціями. 8,4 мкг протеїну на пробірку інкубували з [2,3,-пропіл-3,4-³H(N)]-Брадикініном як радіолігандом. Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 5 мкМ брадикініну. Підсумковий інкубаційний об'єм становив 200 мкл. Зразки інкубували протягом 90 хв при +4°C, потім швидко фільтрували під вакуумом через фільтри GF/B, попередньо вимочені протягом, щонайменше, 1 год в 0,5% PEL. Радіоактивність визначали за допомогою рідинної сцинтиляційної спектроскопії.

Сполуки проявляли більш високу спорідненість і вибірковість (>50 кратно) для людського В1 рецептора в порівнянні з людським В2 рецептором в обох функціональному аналізі й аналізі зв'язування.

Синтез сполук і фармацевтичних композицій за винаходом ілюструється наступними необмежувальними прикладами.

Довідковий приклад 1

(4-Метил-піперазин-1-іл)-піперидин-4-іл-метанону гідрохлорид

а) Трет-бутиловий ефір 4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-піперидин-1-карбонової кислоти

Розчин з 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-піперидинкарбонової кислоти (Aldrich) (21,88 г, 95,4 ммоль), триетиламіну (13,3 мл, 95,4 ммоль) і HBTU [О-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфат (Advanced Chem. Tech.)] (38,36 г, 101,0 ммоль) у сухому диметилформаміді (100 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом п'яти хвилин перед додаванням N-метил-піперазину (10,6 мл, 95,5 ммоль). рН реакційної суміші регулювали до 8 додаванням триетиламіну, одержану в такий спосіб суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч, потім концентрували під вакуумом. Залишок обробляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію (350 мл), екстрагували етилацетатом (3×250 мл), об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою й солоною водою, висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням Kieselgel 60 (0,040-0,063 мм) (Merck) як адсорбента і суміші хлороформ:метанол = 9:1 як елюента з виходом 25,8 г (87%) названої сполуки у вигляді масла.

б) (4-Метил-піперазин-1-іл)-піперидин-4-іл-метанону гідрохлорид

Суміш з трет-бутилового ефіру 4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-піперидин-1-карбонової кислоти (25,8 г, 82,8 ммоль), сухого діоксану (500 мл) і 6,5 N соляної кислоти в діоксані (275 мл) перемішували при кімнатній температурі всю ніч, потім розводили діетиловим ефіром і перемішували при 0°C протягом 1 год. Осаджені кристали відфільтровували, промивали діетиловим ефіром і висушували, що дає 12,44 г (54%) названої сполуки. Т. пл.: 305-307°C (розпад сполуки).

Приклад 1.1

4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-N-{2-оксо-2-[4-(2-піролідин-1-іл-етил)-піперазин-1-іл]-етил}-бензамід

а) 2,4-Дихлор-1-(2-нітро-фенокси)-бензол

Суміш із 1-фтор-2-нітробензолу (4,8 мл, 45,42 ммоль), карбонату калію (13,8 г, 0,1 моль) і 2,4-дихлор-фенолу (8,16 г, 50,06 ммоль) у сухому диметилформаміді (70 мл) перемішували при

100°C протягом 2 год. Осади відфільтровували й фільтрат концентрували під вакуумом. Осад розподіляли між діетиловим ефіром і 1N гідроксидом натрію, органічний шар промивали 1N гідроксидом натрію, водою й солоною водою, висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували під вакуумом з одержанням 11,69 г (91%) названої сполуки у вигляді жовтуватого масла, яке затвердівало при зберіганні. Т. пл.: 58-59°C. Мас-спектр (ЕУ) 285,2 (МН⁺). Літ. [Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl) 11 (1975) 1356-1358] Т. пл.: 57-58°C.

b) 2-(2,4-Дихлор-фенокси)-феніламін [Chem. Abstr. 84 (1976) 164313q]

До перемішаного розчину 2,4-дихлор-1-(2-нітро-фенокси)-бензолу (3,5 г, 12,32 ммоль) в етилацетаті (60 мл) додавали дигідрат дихлориду олова (13,89 г, 61,6 ммоль) і суміш кип'ятили протягом 2 год перед охолодженням насиченим розчином гідрокарбонату натрію (192 мл). Відокремлювали органічну фазу, а водну фазу промивали кілька разів етилацетатом. Об'єднані екстракти висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували під вакуумом, що дає 3,1 г (99%) названої сполуки у вигляді жовтуватого масла. Мас-спектр (ЕУ) 255,2 (МН⁺).

c) 4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензойна кислота

В атмосфері аргону до охолодженого в крижаній воді розчину 2-(2,4-дихлор-фенокси)-феніламіну (0,5 г, 1,97 ммоль) у сухому піридині (5 мл) додавали 4-хлорсульфонілбензойну кислоту (0,45 г, 1,97 ммоль) порціонно. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Суміш випарювали під вакуумом, залишок обробляли 1N соляною кислотою (20 мл), і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали 1N соляною кислотою, водою й солоною водою, висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографічної колонки, використовуючи Kieselgel 60 (0,015-0,040 мм) як адсорбент (Merck) і суміш хлороформ:метанол :оцтова кислота = 294:6:1 як елюент з виходом 0,6 г (70%) названої сполуки у вигляді ясно-рожевої твердої речовини, яку кристалізували із системи діетиловий ефір-петролейний ефір. Мас-спектр (ЕУ) 439,3 (МН⁺).

d) Етиловий ефір {4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти

Розчин з 4-[2-(2,4-дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензойної кислоти (8,207 г, 18,7 ммоль), триетиламіну (5,2 мл, 37,4 ммоль) і НВТУ (8,24 г, 21,7 ммоль) у сухому диметилформаміді (150 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом п'яти хвилин перед додаванням гліцин етилового ефіру гідрохлориду (Aldrich) (2,614 г, 18,7 ммоль). рН реакційної суміші доводили до 8 за допомогою додавання триетиламіну, у такий спосіб одержану суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч, потім концентрували під вакуумом. Залишок обробляли насиченим розчином гідрокарбонату натрію (300 мл), осаджені кристали відфільтровували, промивали водою й висушували. Сировину очищали за допомогою колонкової хроматографії, використовуючи Kieselgel 60 (0,040-0,063 мм) (Merck) як адсорбент і систему н-гексан:етилацетат = 2:1 як елюент з виходом 7,68 г (78%) названої сполуки. Мас-спектр (ЕУ) 524 (МН⁺).

e) {4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-оцтова кислота

До перемішаного розчину етилового ефіру {4-[2-(2,4-дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти (7,68 г, 14,67 ммоль) у суміш із тетрагідрофурану (36 мл), води (18 мл) і метанолу (18 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (3,09 г, 73,64 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш концентрували, залишок розчиняли у воді, підкислений 1M соляної кислоти, осаджений осад відфільтровували, промивали водою й висушували з одержанням 6,76 г (93%) названої сполуки у вигляді жовтуватої твердої речовини. Мас-спектр (ЕУ) 496,2 (МН⁺).

f) 4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-{2-оксо-2-[4-(2-піролідин-1-іл-етил)-піперазин-1-іл]-етил}-бензамід

До перемішаного розчину {4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензиламіно}-оцтової кислоти (42 мг, 0,085 ммоль) у суміші з дихлорметану (2 мл) і диметилформаміду (0,2 мл) додавали 1-(2-піролідин-1-іл-етил)-піперазин (ЕМКА- Chemie) (18 мг, 0,1 ммоль), НВТУ (46 мг, 0,12 ммоль) і триетиламін (60 мкл, 0,4 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год, потім очищали колонковою хроматографією з використанням Kieselgel 60 (0,015-0,040 мм) як адсорбент (Merck) і градієнтного елюювання, починаючи з 100% А елюента й переробляючи до суміші з 70% А і 30% В елюента через 15 хвилин (елюент А: хлороформ; елюент В: метанол, що містить 5% гідроксид амонію) з виходом 45,8 мг (82%) названої сполуки. Мас-спектр (ЕУ) 661,2 (МН⁺).

Сполуки таблиці 1 були одержані з {4-[2-(2,4-дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти (приклад 1.1/е) у відповідності зі способом, описаним у прикладі 1.1/ф.

Таблиця 1

Приклад	Назва	Мас-спектр (ЕУ) (МН ⁺)
1.2	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-[4-(2-диметиламіно-етил)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил)-бензамід	635,2
1.3	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-[4-(2-діетиламіно-етил)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил)-бензамід	663,2
1.4	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-[4-(3-піролідин-1-іл-пропіл)-піперазин-1-іл]-етил)-бензамід	675,2
1.5	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-[4-(1-метил-піперидин-3-ілметил)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил)-бензамід	675,2
1.6	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-[4-(2-піролідин-1-іл-етил)-піперидин-1-іл-етил]-бензамід	660,2
1.7	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-(4-піримідин-2-іл-піперазин-1-іл)-етил)-бензамід	642,1
1.8	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-[4-(3-морфолін-4-іл-пропіл)-[1,4]діазепан-1-іл]-2-оксо-етил)-бензамід	705,2
1.9	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-[4-(3-піперидин-1-іл-пропіл)-піперазин-1-іл]-етил)-бензамід	689,2
1.10	4-[2-(2,4-дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-[4-(3-диметиламіно-пропіл)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил)-бензамід	649,2
1.11	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-[4-(3-піролідин-1-іл-пропіл)-[1,4]діазепан-1-іл]-етил)-бензамід	689,2
1.12	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-[4-(3-морфолін-4-іл-пропіл)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил)-бензамід	691,2
1.13	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-[4-(2-піперидин-1-іл-етил)-піперазин-1-іл]-етил)-бензамід	675,2
1.14	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-[4-(2-оксо-2-піролідин-1-іл-етил)-піперазин-1-іл]-етил)-бензамід	675,2
1.15	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-[4-(2-морфолін-4-іл-етил)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил)-бензамід	677,2
1.16	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-[4-(2-оксо-2-піперидин-1-іл-етил)-піперазин-1-іл]-етил)-бензамід	689,2
1.17	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-[4-[(метил-феніл-карбамоїл)-метил]-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил)-бензамід	711,2
1.18	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-[4-(2-морфолін-4-іл-2-оксо-етил)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил)-бензамід	691,2
1.19	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-(2,3,5,6-тетрагідро-[1,2']біпіразиніл-4-іл)-етил)-бензамід	642,2
1.20	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-[4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-піперидин-1-іл]-2-оксо-етил)-бензамід	689,2
1.21	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-(4-піролідин-1-іл-піперидин-1-іл)-етил)-бензамід	632,2
1.22	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-(4-гідрокси-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил)-бензамід	579,2
1.23	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-[4-[2-(2-гідрокси-етокси)-етил]-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил)-бензамід	652,2
1.24	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-(4-феніл-піперазин-1-іл)-етил)-бензамід	640,2
1.25	N-(2-[1,4']Біпіперидиніл-1'-іл-2-оксо-етил)-4-[2-(2,4-дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензамід	646,2
1.26	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-піперидин-1-іл-етил)-бензамід	563,2
1.27	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-(4-оксо-піперидин-1-іл)-етил)-бензамід	577,1
1.28	N-(2-Азепан-1-іл-2-оксо-етил)-4-[2-(2,4-дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензамід	577,1

1.29	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-піролідин-1-іл-етил)-бензамід	549,1
1.30	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-морфолін-4-іл-2-оксо-етил)-бензамід	565,1
1.31	N-[2-(4-ціано-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-[2-(2,4-дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензамід	588,1
1.32	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-оксо-2-(4-трифторметил-піперидин-1-іл)-етил]-бензамід	631,1
1.33	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-тіоморфолін-4-іл-етил)-бензамід	581,1
1.34	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-(4-метил-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	577,1
1.35	N-[2-(4-бензоїл-піперазин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-[2-(2,4-дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензамід	668,1
1.36	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-(4-(фуран-2-карбоніл)-піперазин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	658,1
1.37	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-(4-етансульфоніл-піперазин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	656,1
1.38	1-(2-{4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-ацетил)-піперидин-4-карбонової кислоти амід	606,1
1.39	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-(3-гідроксиметил-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	593,2
1.40	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-оксо-2-(3-оксо-піперазин-1-іл)-етил]-бензамід	578,1
1.41	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-(4-гідроксиметил-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	593,1
1.42	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-(4-(2-гідроксі-етил)-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	607,1
1.43	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-(3-гідрокси-піролідин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	565,1
1.44	N-[2-(4-ацетил-піперазин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-[2-(2,4-дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензамід	606,1
1.45	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-оксо-2-[4-(тетрагідро-фуран-2-карбоніл)-піперазин-1-іл]-етил]-бензамід	662,1
1.46	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-(4-(3-гідрокси-феніл)-піперазин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	656,1
1.47	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-(1,1-діоксо-1λ ⁶ -тіоморфолін-4-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	613
1.48	N-[2-(4-циклопропілметил-піперазин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-[2-(2,4-дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензамід	618,2
1.49	4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-(4-етил-піперазин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	592,1

Приклад 2.1

N-{2-Оксо-2-[(S)-2-(піперазин-1-карбоніл-піролідин-1-іл)-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензаміду гідрохлорид

5 а) 4-(2-Фенокси-фенілсульфамойл)-бензойна кислота

Названу сполуку одержували з 2-фенокси-феніламіну (Aldrich) за способом, описаним в прикладі 1.1/с. Мас-спектр (ЕУ) 370,2 (МН⁺).

б) Етиловий ефір [4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензоїламіно]-оцтової кислоти

10 Названу сполуку одержували з 4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензойної кислоти й гідрохлориду етилового ефіру гліцину (Aldrich) за способом, описаним в прикладі 1.1/d. Мас-спектр (ЕУ) 455,2 (МН⁺).

с) [4-(2-Фенокси-фенілсульфамойл)-бензоїламіно]-оцтова кислота

15 Названу сполуку одержували з етилового ефіру [4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензоїламіно]-оцтової кислоти за способом, описаним в прикладі 1.1/е. Мас-спектр (ЕУ) 427,2 (МН⁺).

д) Бензиловий ефір (S)-1-(2-[4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензоїламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонової кислоти

Названу сполуку одержували з [4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензоїламіно]-оцтової кислоти й гідрохлориду бензилового ефіру L-проліну за способом, описаним в прикладі 1.1/d. Мас-спектр (ЕУ) 614,3 (МН⁺).

5 е) (S)-1-(2-[4-(2-Фенокси-фенілсульфамоїл)-бензоїламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонова кислота

Названу сполуку одержували з бензилового ефіру (S)-1-{2-[4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензоїламіно]-ацетил}-піролідін-2-карбонової кислоти за способом, описаним в прикладі 1.1/e. Мас-спектр (ЕУ) 524,2 (МН⁺).

10 ф) Трет-бутиловий ефір 4-((S)-1-{2-[4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензоїламіно]-ацетил}-піролідін-2-карбоніл)-піперазин-1-карбонової кислоти

Названу сполуку одержували з (S)-1-{2-[4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензоїламіно]-ацетил}-піролідін-2-карбонової кислоти й трет-бутилового ефіру піперазин-1-карбонової кислоти за способом, описаним в прикладі 1.1/d. Мас-спектр (ЕУ) 714,3 (М+Na⁺).

15 г) N-{2-оксо-2-[(S)-2-(піперазин-1-карбоніл)-піролідін-1-іл]-етил}-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензаміду гідрохлорид

20 До перемішуваного розчину трет-бутилового ефіру 4-((S)-1-{2-[4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензоїламіно]-ацетил}-піролідін-2-карбоніл)-піперазин-1-карбонової кислоти (0,115 г, 0,166 ммоль) в дихлорметані (2 мл) додавали 9 М соляної кислоти в етанолі (0,2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год, потім додавали діетиловий ефір (20 мл), осаджені кристали відфільтровували, промивали діетиловим ефіром і висушували з одержанням 0,089 г (89%) названої сполуки. Мас-спектр (ЕУ) 592,2 (МН⁺).

Сполуки таблиці 2 були одержані з [4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензоїламіно]-оцтової кислоти (приклад 2.1/c) за способом, описаним в прикладі 1.1/f.

Таблиця 2

Приклад	Назва	Мас-спектр (ЕУ) (МН ⁺)
2.2	N-{2-Оксо-2-[4-(2-піролідін-1-іл-етил)-піперазин-1-іл]-етил}-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	592,2
2.3	N-{2-[4-(2-Диметиламіно-етил)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	566,2
2.4	N-{2-[4-(2-Діетиламіно-етил)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	594,2
2.5	N-{2-Оксо-2-[4-(3-піролідін-1-іл-пропіл)-піперазин-1-іл]-етил}-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	606,2
2.6	N-{2-[4-(3-Диметиламіно-пропіл)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	580,2
2.7	N-{2-Оксо-2-[4-(2-піролідін-1-іл-етил)-піперидин-1-іл]-етил}-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	591,2
2.8	N-(2-[1,4']Біпіперидиніл-1'-іл-2-оксо-етил)-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	577,2
2.9	N-[2-Оксо-2-(4-піролідін-1-іл-піперидин-1-іл)-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	563,2
2.10	N-[2-(4-Гідрокси-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	510,2
2.11	N-(2-{4-[2-(2-Гідрокси-етокси)-етил]-піперазин-1-іл}-2-оксо-етил)-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	583,2
2.12	N-[2-Оксо-2-(4-феніл-піперазин-1-іл)-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	571,2
2.13	N-(2-Оксо-2-піперидин-1-іл-етил)-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	494,2
2.14	N-2-[4-(4-Метил-піперазин-1-карбоніл)-піперидин-1-іл]-2-оксо-етил}-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	620,2
2.15	1-(2-[4-(2-Фенокси-фенілсульфамоїл)-бензоїламіно]-ацетил)-піперидин-4-карбонової кислоти амід	537,2
2.16	N-[2-(2-Гідроксиметил-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	524,2
2.17	N-[2-(3-Гідрокси-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	510,2

2.18	N-{2-[2-(2-Гідрокси-етил)-піперидин-1-іл]-2-оксо-етил}-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	538,2
2.19	N-[2-Оксо-2-(4-оксо-піперидин-1-іл)-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	508,2
2.20	N-[2-(3-Гідроксиметил-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	524,2
2.21	N-[2-Оксо-2-(3-оксо-піперазин-1-іл)-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	509,2
2.22	N-[2-(4-Гідроксиметил-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	524,2
2.23	N-{2-[4-(2-Гідрокси-етил)-піперидин-1-іл]-2-оксо-етил}-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	538,2
2.24	N-(2-Азепан-1-іл-2-оксо-етил)-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	508,2
2.25	N-(2-Оксо-2-піролідин-1-іл-етил)-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	480,2
2.26	N-[2-(3-Гідрокси-піролідин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	496,2
2.27	N-(2-Оксо-2-тіоморфолін-4-іл-етил)-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	512,2
2.28	N-[2-(1,1-Діоксо-1λ ⁶ -тіоморфолін-4-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	544,1
2.29	N-[2-(4-Ціано-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	519,2
2.30	N-[2-(4-Ацетил-піперазин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	537,2
2.31	N-{2-Оксо-2-[4-(тетрагідро-фуран-2-карбоніл)-піперазин-1-іл]-етил}-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	593,2
2.32	N-{2-[4-(3-Гідрокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	587,2
2.33	N-{2-[4-(4-Гідрокси-феніл)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	587,2
2.34	N-{2-[4-(1-Метил-піперидин-4-іл)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	592,1
2.35	N-[2-(4-Морфолін-4-іл-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	579,2
2.36	N-[2-(4-Етил-піперазин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	523,2
2.37	N-[2-Оксо-2-(4-феніл-піперидин-1-іл)-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	570,2
2.38	N-[2-(4-Бензоїл-піперазин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	599,2
2.39	N-{2-[4-(Фуран-2-карбоніл)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	589,2
2.40	N-{2-[4-(2-Фтор-феніл)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	589,2
2.41	N-{2-[4-(4-фтор-феніл)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	589,2
2.42	N-[2-Оксо-2-(4-фенетил-піперазин-1-іл)-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	599,2
2.43	N-[2-(4-Циклопропілметил-піперазин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	549,2
2.44	N-{2-Оксо-2-[4-(тетрагідро-фуран-2-ілметил)-піперазин-1-іл]-етил}-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	579,2
2.45	N-[2-(4-Циклогексил-піперазин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	577,2
2.46	N-{2-[4-(4-Ціано-феніл)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-4-(2-фенокси-фенілсульфамоїл)-бензамід	596,2

2.47	N-[2-(4-Етансульфоніл-піперазин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензамід	587,2
2.48	N-[2-[4-(2-Ціано-феніл)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензамід	596,2
2.49	N-[2-(4-Циклогексилметил-піперазин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензамід	591,2
2.50	N-[2-(Окстагідро-ізохінолін-2-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензамід	548,2
2.51	Метилловий ефір (1-{2-[4-(2-Фенокси-фенілсульфамойл)-бензоїламіно]-ацетил}-піперидин-4-іл)-оцтової кислоти	566,2
2.52	N-[2-Оксо-2-[4-(3-піперидин-4-іл-пропіл)-піперидин-1-іл]-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензамід	619,3
2.53	N-[2-(4-Ціанометил-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензамід	533,2
2.54	N-(2-Морфолін-4-іл-2-оксо-етил)-4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензамід	496,1
2.55	N-[2-(4,4-Дифтор-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензамід	530,2
2.56	N-[2-(4-Метил-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензамід	508,2
2.57	1-{2-[4-(2-Фенокси-фенілсульфамойл)-бензоїламіно]-ацетил}-піперидин-4-карбонової кислоти (2-гідрокси-етил)-амід	581,2
2.58	N-[2-(4-Ацетиламіно-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензамід	551,2
2.59	N-[2-(4-Метансульфоніламіно-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензамід	587,2
2.60	1-{2-[4-(2-Фенокси-фенілсульфамойл)-бензоїламіно]-ацетил}-піперидин-4-карбонової кислоти циклогептиламід	633,2
2.61	N-[2-((S)-5-бензил-2,5-діаза-біцикло[2.2.1]гепт-2-ил)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензамід	597,2
2.62	1-2-[4-(2-Фенокси-фенілсульфамойл)-бензоїламіно]-ацетил]-піперидин-4-карбонової кислоти диметиламід	565,4
2.63	N-[2-(4-метокси-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензамід	524,4
2.64	1-{2-[4-(2-Фенокси-фенілсульфамойл)-бензоїламіно]-ацетил}-піперидин-4-карбонової кислоти трет-бутиламід	593,4
2.65	N-(2-Азокан-1-іл-2-оксо-етил)-4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензамід	522,4

Приклад 3.1

4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-{2-оксо-2-[4-(2-піролідин-1-іл-етил)-піперазин-1-іл]-етил}-бензамід

5 а) 4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-бензойна кислота

Названу сполуку одержували з 2-аміно-бензофенону за способом, описаним в прикладі 1.1/с. Мас-спектр (ЕУ) 382,2 (МН⁺).

б) Етиловий ефір [4-(2-бензоїл-фенілсульфамойл)-бензоїламіно]-оцтової кислоти

10 Названу сполуку одержували з 4-(2-бензоїл-фенілсульфамойл)-бензойної кислоти й гідрохлориду етилового ефіру гліцину (Aldrich) за способом, описаним в прикладі 1.1/d. Мас-спектр (ЕУ) 867,2 (МН⁺).

с) [4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-бензоїламіно]-оцтова кислота

15 Названу сполуку одержували з етилового ефіру [4-(2-бензоїл-фенілсульфамойл)-бензоїламіно]-оцтової кислоти за способом, описаним в прикладі 1.1/е. Мас-спектр (ЕУ) 439,2 (МН⁺).

д) 4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-{2-оксо-2-[4-(2-піролідин-1-іл-етил)піперазин-1-іл]-етил}-бензамід

20 Названу сполуку одержували з [4-(2-бензоїл-фенілсульфамойл)-бензоїламіно]-оцтової кислоти й 1-(2-піролідин-1-іл-етил)-піперазину (ЕМКА-Chemie) за способом, описаним в прикладі 1.1/f. Мас-спектр (ЕУ) 604,2 (МН⁺).

Сполуки таблиці 3 одержували з [4-(2-бензоїл-фенілсульфамойл)-бензоїламіно]-оцтової кислоти (приклад 3.1/с) за способом, описаним в прикладі 1.1/f.

Таблиця 3

Приклад	Назва	Мас-спектр (ЕУ) (МН ⁺)
3.2	4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-(2-[4-(2-диметиламіно-етил)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил)-бензамід	578,2
3.3	4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-(2-оксо-2-піперидин-1-іл-етил)-бензамід	506,2
3.4	N-(2-Азепан-1-іл-2-оксо-етил)-4-(2-бензоїл-фенілсульфамойл)-бензамід	520,2
3.5	4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-[2-(4-ціано-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	531,2
3.6	4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-[2-оксо-2-(4-трифторметил-піперидин-1-іл)-етил]-бензамід	574,2
3.7	4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-[2-(4-метил-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	520,2
3.8	4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-{2-[4-(1-метил-піперидин-3-ілметил)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-бензамід	618,2
3.9	4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-[2-(4-гідроксиметил-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	536,2
3.10	4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-{2-[4-(2-гідрокси-етил)-піперидин-1-іл]-2-оксо-етил}-бензамід	550,2
3.11	4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-(2-оксо-2-піролідин-1-іл-етил)-бензамід	492,2
3.12	4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-[2-(3-гідрокси-піролідин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	508,2
3.13	4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-{2-оксо-2-[4-(3-піролідин-1-іл-пропіл)-піперазин-1-іл]-етил}-бензамід	618,2
3.14	4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-{2-[4-(3-диметиламіно-пропіл)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-бензамід	592,2
3.15	4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-{2-оксо-2-[4-(2-піролідин-1-іл-етил)-піперидин-1-іл]-етил}-бензамід	603,2
3.16	4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-[2-(4-гідрокси-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	522,2
3.18	4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-(2-морфолін-4-іл-2-оксо-етил)-бензамід	508,2
3.19	4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-[2-оксо-2-(3-оксо-піперазин-1-іл)-етил]-бензамід	521,2
3.20	4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-(2-оксо-2-тіоморфолін-4-іл-етил)-бензамід	524,2
3.21	4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-[2-(1,1-діоксо-1λ ⁶ -тіоморфолін-4-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	556,1
3.22	4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-[2-(3-гідроксиметил-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	536,2
3.23	4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-{2-оксо-2-[4-(3-піролідин-1-іл-пропіл)-[1,4]діазепан-1-іл]-етил}-бензамід	632,5
3.24	4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-[2-оксо-2-(4-оксо-піперидин-1-іл)-етил]-бензамід	520,3

Приклад 4.1

4-[5-Фтор-2-(4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-піперидин-1-іл-етил)-бензамід

5

а) 4-[5-Фтор-2-(4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензойна кислота

Названу сполуку одержували з 5-фтор-2-(4-фтор-фенокси)-феніламіну [Yakugaku Zasshi; 88 (1968) 1361, 1365; Chem.Abstr.; 70 (1969) 68312] за способом, описаним в прикладі 1.1/с. Мас-спектр (ЕУ) 406,3 (МН⁺).

б) Етиловий ефір {4-[5-фтор-2-(4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-оцтової

10

кислоти

Названу сполуку одержували з 4-[5-фтор-2-(4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензойної

кислоти й гідрохлориду етилового ефіру гліцину (Aldrich) за способом, описаним в прикладі 1.1/d.

5 c) {4-[5-Фтор-2-(4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-оцтова кислота
Названу сполуку одержували з етилового ефіру {4-[5-фтор-2-(4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти за способом, описаним в прикладі 1.1/e. Мас-спектр (ЕУ) 463,1 (МН⁺).

d) 4-[5-Фтор-2-(4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-піперидин-1-іл-етил)-бензамід

10 Названу сполуку одержували з {4-[5-фтор-2-(4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти й піперидину за способом, описаним в прикладі 1.1/f. Мас-спектр (ЕУ) 533,3 (МН⁺).

Сполуки таблиці 4 одержували з {4-[5-фтор-2-(4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти (приклад 4.1/c) за способом, описаним в прикладі 1.1/f.

Таблиця 4

Приклад	Назва	Мас-спектр (ЕУ) (МН ⁺)
4.2	N-(2-Азепан-1-іл-2-оксо-етил)-4-[5-фтор-2-(4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензамід	544,4
4.3	4-[5-Фтор-2-(4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-(4-гідрокси-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	546,3
4.4	4-[5-Фтор-2-(4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-(4-гідроксиметил-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	560,3
4.5	4-[5-Фтор-2-(4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-{2-[4-(2-гідроксі-етил)-піперидин-1-іл]-2-оксо-етил}-бензамід	574,4
4.6	4-[5-Фтор-2-(4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-оксо-2-(4-феніл-піперазин-1-іл)-етил]-бензамід	607,4
4.7	4-[5-Фтор-2-(4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-{2-оксо-2-[4-(2-піролідин-1-іл-етил)-піперидин-1-іл]-етил}-бензамід	627,5

15

Приклад 5.1

4-[2-(2-Хлор-4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-(4-гідрокси-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід

a) 2-Хлор-4-фтор-1-(2-нітро-фенокси)-бензол

20 Названу сполуку одержували з 2-хлор-4-фтор-фенолу за способом, описаним в прикладі 1.1/a.

b) 2-(2-Хлор-4-фтор-фенокси)-феніламін

Названу сполуку одержували з 2-хлор-4-фтор-1-(2-нітро-фенокси)-бензолу за способом, описаним в прикладі 1.1/b.

25 c) 4-[2-(2-Хлор-4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензойна кислота

Названу сполуку одержували з 2-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-феніламіну за способом, описаним в прикладі 1.1/c. Мас-спектр (ЕУ) 422,1 (МН⁺).

d) Етиловий ефір (4-[2-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти

30 Названу сполуку одержували з 4-[2-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензойної кислоти й гідрохлориду етилового ефіру гліцину за способом, описаним в прикладі 1.1/d.

e) {4-[2-(2-Хлор-4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-оцтова кислота

35 Названу сполуку одержували з етилового ефіру {4-[2-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти за способом, описаним в прикладі 1.1/e. Мас-спектр (ЕУ) 479 (МН⁺).

f) 4-[2-(2-Хлор-4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-(4-гідрокси-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід

40 Названу сполуку одержували з {4-[2-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти й 4-гідроксіпіперидину за способом, описаним в прикладі 1.1/f. Мас-спектр (ЕУ) 562,3 (МН⁺).

Сполуки таблиці 5 одержували з {4-[2-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти (приклад 5.1/e) за способом, описаним в прикладі 1.1/f.

Таблиця 5

Приклад	Назва	Мас-спектр (ЕУ) (МН ⁺)
5.2	4-[2-(2-Хлор-4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-{2-оксо-2-[4-(2-піролідин-1-іл-етил)-піперазин-1-іл]-етил}-бензамід	644,4
5.3	4-[2-(2-Хлор-4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-{2-оксо-2-[4-(3-піролідин-1-іл-пропіл)-піперазин-1-іл]-етил}-бензамід	658,5
5.4	4-[2-(2-Хлор-4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-{2-оксо-2-[4-(2-піролідин-1-іл-етил)-піперидин-1-іл]-етил}-бензамід	643,4
5.5	4-[2-(2-Хлор-4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-(4-гідроксиметил-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	576,3
5.6	1-(2-{4-[2-(2-Хлор-4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-ацетил)-піперидин-4-карбонової кислоти амід	589,3
5.7	4-[2-(2-Хлор-4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-{2-[4-(1-метил-піперидин-4-іл)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-бензамід	644,4

Приклад 6.1

- 4-[2-(2,4-Дихлор-бензоїл)-фенілсульфамойл]-N-{2-оксо-2-[4-(2-піролідин-1-іл-етил)-піперазин-1-іл]-етил}-бензамід
- а) 4-[2-(2,4-Дихлор-бензоїл)-фенілсульфамойл]-бензойна кислота
Названу сполуку одержували з (2-аміно-феніл)-(2,4-дихлор-феніл)-метанону [Synthesis, (1980) 677-688] і 4-хлорсульфоніл-бензойної кислоти за способом, описаним в прикладі 1.1/с. Мас-спектр (ЕУ) 451 (МН⁺).
- б) Етиловий ефір {4-[2-(2,4-дихлор-бензоїл)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти
Названу сполуку одержували з 4-[2-(2,4-дихлор-бензоїл)-фенілсульфамойл]-бензойної кислоти й гідрохлориду етилового ефіру гліцину за способом, описаним в прикладі 1.1/d. Мас-спектр (ЕУ) 536,1 (МН⁺).
- с) {4-[2-(2,4-Дихлор-бензоїл)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-оцтова кислота
Названу сполуку одержували з етилового ефіру {4-[2-(2,4-дихлор-бензоїл)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти за способом, описаним в прикладі 1.1/е. Мас-спектр (ЕУ) 508 (МН⁺).
- д) 4-[2-(2,4-Дихлор-бензоїл)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-[4-(2-піролідин-1-іл-етил)-піперазин-1-іл]-етил)-бензамід
Названу сполуку одержували з {4-[2-(2,4-дихлор-бензоїл)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти й 1-(2-піролідин-1-іл-етил)-піперазину (ЕМКА-Chemie) за способом, описаним в прикладі 1.1/f. Мас-спектр (ЕУ) 673,2 (МН⁺).
- Сполуки таблиці 6 одержували з {4-[2-(2,4-дихлор-бензоїл)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти (приклад 6.1/с) за способом, описаним в прикладі 1.1/f.

Таблиця 6

Приклад	Назва	Мас-спектр (ЕУ) (МН ⁺)
6.2	4-[2-(2,4-Дихлор-бензоїл)-фенілсульфамойл]-N-{2-оксо-2-[4-(3-піперидин-1-іл-пропіл)-піперазин-1-іл]-етил}-бензамід	701,4
6.3	4-[2-(2,4-Дихлор-бензоїл)-фенілсульфамойл]-N-{2-оксо-2-[4-(3-піролідин-1-іл-пропіл)-піперазин-1-іл]-етил}-бензамід	687,2
6.4	4-[2-(2,4-Дихлор-бензоїл)-фенілсульфамойл]-N-{2-[4-(3-диметиламіно-пропіл)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-бензамід	661,4
6.5	4-[2-(2,4-Дихлор-бензоїл)-фенілсульфамойл]-N-{2-оксо-2-[4-(2-піролідин-1-іл-етил)-піперидин-1-іл]-етил}-бензамід	672,4
6.6	4-[2-(2,4-Дихлор-бензоїл)-фенілсульфамойл]-N-[2-(4-гідрокси-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	591,2
6.7	4-[2-(2,4-Дихлор-бензоїл)-фенілсульфамойл]-N-[2-(4-гідроксиметил-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	605,2

6.8	1-(2-(4-[2-(2,4-Дихлор-бензоїл)-фенілсульфамоїл]-бензоїламіно)-ацетил)-піперидин-4-карбонової кислоти амід	618,3
6.9	4-[2-(2,4-Дихлор-бензоїл)-фенілсульфамоїл]-N-{2-[4-(1-метил-піперидин-4-іл)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-бензамід	673,4

Приклад 7.1

4-[2-(4-Фтор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-N-[2-(4-гідрокси-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід

а) 4-[2-(4-Фтор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензойна кислота

Названу сполуку одержували з 2-(4-фтор-фенокси)-феніламіну [Helv. Chim. Acta; 48 (1965) 336-347] за способом, описаним в прикладі 1.1/с. Мас-спектр (ЕУ) 388,2 (МН⁺).

б) Етиловий ефір {4-[2-(4-Фтор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти

Названу сполуку одержували з 4-[2-(4-фтор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензойної кислоти й гідрохлориду етилового ефіру гліцину за способом, описаним в прикладі 1.1/d.

с) {4-[2-(4-Фтор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензоїламіно}-оцтова кислота

Названу сполуку одержували з етилового ефіру {4-[2-(4-фтор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти за способом, описаним в прикладі 1.1/е. Мас-спектр (ЕУ) 445,1 (МН⁺).

д) 4-[2-(4-Фтор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-N-[2-(4-гідрокси-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід

Названу сполуку одержували з {4-[2-(4-фтор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти й 4-гідроксіпіперидину за способом, описаним в прикладі 1.1/f. Мас-спектр (ЕУ) 528,4 (МН⁺).

Сполуки таблиці 7 одержували з {4-[2-(4-фтор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти (приклад 7.1/с) за способом, описаним в прикладі 1.1/f.

Таблиця 7

Приклад	Назва	Мас-спектр (ЕУ) (МН ⁺)
7.2	4-[2-(4-Фтор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-N-(2-оксо-2-піперидин-1-іл-етил)-бензамід	512,3
7.3	4-[2-(4-Фтор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-N-[2-(4-гідроксиметил-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	542,4
7.4	4-[2-(4-Фтор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-N-{2-[4-(2-гідрокси-етил)-піперидин-1-іл]-2-оксо-етил}-бензамід	556,2

Приклад 8.1

N-[2-(4-Гідрокси-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-[2-(4-трифторметил-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензамід

а) 4-[2-(4-Трифторметил-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензойна кислота

Названу сполуку одержували з 2-(4-трифторметил-фенокси)-феніламіну [J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. (1976) 1279-1285] за способом, описаним в прикладі 1.1/с. Мас-спектр (ЕУ) 438,0 (МН⁺).

б) Етиловий ефір {4-[2-(4-трифторметил-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти

Названу сполуку одержували з 4-[2-(4-трифторметил-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензойної кислоти й гідрохлориду етилового ефіру гліцину за способом, описаним в прикладі 1.1/d.

с) {4-[2-(4-Трифторметил-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензоїламіно}-оцтова кислота

Названу сполуку одержували з етилового ефіру {4-[2-(4-трифторметил-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти за способом, описаним в прикладі 1.1/е. Мас-спектр (ЕУ) 475,2 (МН⁺).

д) N-[2-(4-Гідрокси-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-[2-(4-трифторметил-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензамід

Названу сполуку одержували з {4-[2-(4-трифторметил-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти й 4-гідроксіпіперидину за способом, описаним в прикладі 1.1/f. Мас-спектр (ЕУ) 578,3 (МН⁺).

Приклад 9.1

N-[2-(4-Гідрокси-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-[2-(4-трифторметокси-фенокси)-

фенілсульфамоїл]-бензамід

а) 4-[2-(4-Трифторметокси-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензойна кислота

Названу сполуку одержували з 2-(4-трифторметокси-фенокси)-феніламіну [J. Med. Chem. 13 (1970) 295-297] відповідно до способу, описаного в прикладі 1.1/с. Мас-спектр (ЕУ) 454,1 (МН⁺).

5 б) Етиловий ефір (4-[2-(4-трифторметокси-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензоїламіно)-оцтової кислоти

Названу сполуку одержували з 4-[2-(4-трифторметокси-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензойної кислоти й гідрохлориду етилового ефіру гліцину за способом, описаним в прикладі 1.1/d.

10 с) {4-[2-(4-Трифторметокси-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензоїламіно}-оцтова кислота

Названу сполуку одержували з етилового ефіру {4-[2-(4-трифторметокси-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти за способом, описаним в прикладі 1.1/e. Мас-спектр (ЕУ) 511 (МН⁺).

15 d) N-[2-(4-Гідрокси-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-[2-(4-трифторметокси-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензамід

Названу сполуку одержували з {4-[2-(4-трифторметокси-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти й 4-гідроксипіперидину за способом, описаним в прикладі 1.1/f. Мас-спектр (ЕУ) 594,3 (МН⁺).

20 Сполуки таблиці 9 одержували з {4-[2-(4-трифторметокси-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти (приклад 9.1/с) за способом, описаним в прикладі 1.1/f.

Таблиця 9

Приклад	Назва	Мас-спектр (ЕУ) (МН ⁺)
9.2	N-[2-Оксо-2-[4-(2-піролідин-1-іл-етил)-піперазин-1-іл]-етил]-4-[2-(4-трифторметокси-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензамід	676,5
9.3	N-[2-[4-(1-Метил-піперидин-4-іл)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил]-4-[2-(4-трифторметокси-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензамід	676,5

Приклад 10.1

25 4-[2-(4-Бром-2-хлор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-N-[2-(4-гідрокси-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід

а) 4-Бром-2-хлор-1-(2-нітро-фенокси)-бензол

Названу сполуку одержували з 4-бром-2-хлор-фенолу за способом, описаним в прикладі 1.1/a. Мас-спектр (ЕУ) 329,3 (МН⁺).

30 б) 2-(4-Бром-2-хлор-фенокси)-феніламін

Названу сполуку одержували з 4-бром-2-хлор-1-(2-нітро-фенокси)-бензолу за способом, описаним в прикладі 1.1/b. Мас-спектр (ЕУ) 300,2 (МН⁺).

с) 4-[2-(4-Бром-2-хлор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензойна кислота

Названу сполуку одержували з 2-(4-бром-2-хлор-фенокси)-феніламіну за способом, описаним в прикладі 1.1/с. Мас-спектр (ЕУ) 483,4 (МН⁺).

35 d) Етиловий ефір {4-[2-(4-бром-2-хлор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти

Названу сполуку одержували з 4-[2-(4-бром-2-хлор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензойної кислоти й гідрохлориду етилового ефіру гліцину за способом, описаним в прикладі 1.1/d.

40 e) {4-[2-(4-Бром-2-хлор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензоїламіно}-оцтова кислота

Названу сполуку одержували з етилового ефіру {4-[2-(4-бром-2-хлор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти за способом, описаним в прикладі 1.1/e. Мас-спектр (ЕУ) 541,1 (МН⁺).

f) 4-[2-(4-Бром-2-хлор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-N-[2-(4-гідрокси-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід

45 Названу сполуку одержували з {4-[2-(4-бром-2-хлор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти й 4-гідроксипіперидину за способом, описаним в прикладі 1.1/f. Мас-спектр (ЕУ) 623,3 (МН⁺).

Сполуки таблиці 10 одержували з {4-[2-(4-бром-2-хлор-фенокси)-фенілсульфамоїл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти (приклад 10.1/e) за способом, описаним в прикладі 1.1/f.

Таблиця 10

Приклад	Назва	Мас-спектр (ЕУ) (МН ⁴)
10.2	4-[2-(4-Бром-2-хлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-{2-оксо-2-[4-(2-піролідин-1-іл-етил)-піперазин-1-іл]-етил}-бензамід	705,4
10.3	4-[2-(4-Бром-2-хлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-{2-оксо-2-[4-(3-піролідин-1-іл-пропіл)-піперазин-1-іл]-етил}-бензамід	720,4
10.4	4-[2-(4-Бром-2-хлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-{2-оксо-2-[4-(2-піролідин-1-іл-етил)-піперидин-1-іл]-етил}-бензамід	705,4
10.5	1-(2-{4-[2-(4-Бром-2-хлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-ацетил)-піперидин-4-карбонової кислоти амід	651,3
10.6	4-[2-(4-Бром-2-хлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-(4-гідроксиметил-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-бензамід	638,3
10.7	4-[2-(4-Бром-2-хлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-{2-[4-(1-метил-піперидин-4-іл)-піперазин-1-іл]-2-оксо-етил}-бензамід	706,4

Приклад 11.1

N-(2-[1,4]Діазепан-1-іл-2-оксо-етил)-4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензаміду гідрохлорид

- 5 До перемішаного розчину [4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензоїламіно]-оцтової кислоти (приклад 2.1/с) (36 мг, 0,085 ммоль) у суміші з дихлорметану (2 мл) і диметилформаміду (0,2 мл) і трет-бутилового ефіру [1,4]діазепан-1-карбонової кислоти (Fluka) (20 мг, 0,1 ммоль), додавали НВТУ (46 мг, 0,12 ммоль) і триетиламін (30 мкл, 0,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год, потім очищали колонковою хроматографією з використанням
- 10 Kieselgel 60 (0,015-0,040 мм) як адсорбент (Merck) і градієнтного елюювання, починаючи з 100% елюента А і переробляючи 100% елюент В через 20 хвилин (елюент А: н-гексан; елюент В: етилацетат). Очищену сполуку розчиняли в етилацетаті (0,5 мл), додавали 2,5 М соляної кислоти в етилацетаті (2,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Осаджений продукт фільтрували, промивали діетиловим ефіром і висушували під вакуумом з
- 15 виходом 29 мг (62 %) названої сполуки. Мас-спектр (ЕУ) 509,2 (МН⁺).

Приклад 11.2

N-(2-Оксо-2-піперазин-1-іл-етил)-4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензаміду гідрохлорид

- 20 Названу сполуку одержували з [4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензоїламіно]-оцтової кислоти (приклад 2.1/с) і трет-бутилового ефіру піперазин-1-карбонової кислоти (Aldrich) за способом, описаним в прикладі 11.1. Мас-спектр (ЕУ) 495,2 (МН⁺).

Приклад 11.3

N-[2-(4-Аміно-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензаміду гідрохлорид

- 25 Названу сполуку одержували з [4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-бензоїламіно]-оцтової кислоти (приклад 2.1/с) і трет-бутилового ефіру піперидин-4-іл-карбаїнової кислоти (Aldrich) за способом, описаним в прикладі 11.1. Мас-спектр (ЕУ) 509,0 (МН⁺).

Приклад 11.4

4-[2-(2,4-Дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-піперазин-1-іл-етил)-бензаміду гідрохлорид

- 30 Названу сполуку одержували з {4-[2-(2,4-дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти (приклад 1.1/е) і трет-бутилового ефіру піперазин-1-карбонової кислоти (Aldrich) за способом, описаним в прикладі 11.1. Мас-спектр (ЕУ) 564,2 (МН⁺).

Приклад 11.5

N-(2-[1,4]Діазепан-1-іл-2-оксо-етил)-4-[2-(2,4-дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензаміду гідрохлорид

- 35 Названу сполуку одержували з {4-[2-(2,4-дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-оцтової кислоти (приклад 1.1/е) і трет-бутилового ефіру [1,4]діазепан-1-карбонової кислоти (Fluka) за способом, описаним в прикладі 11.1. Мас-спектр (ЕУ) 578,2 (МН⁺).

Приклад 11.6

4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-(2-[1,4]діазепан-1-іл-2-оксо-етил)-бензаміду гідрохлорид

- 40 Названу сполуку одержували з [4-(2-бензоїл-фенілсульфамойл)-бензоїламіно]-оцтової кислоти (приклад 3.1/с) і трет-бутилового ефіру [1,4]діазепан-1-карбонової кислоти (Fluka) за способом, описаним в прикладі 11.1. Мас-спектр (ЕУ) 521,2 (МН⁺).

Приклад 11.7

4-(2-Бензоїл-фенілсульфамойл)-N-(2-оксо-2-піперазин-1-іл-етил)-бензаміду гідрохлорид
 Названу сполуку одержували з [4-(2-бензоїл-фенілсульфамойл)-бензоїламіно]-оцтової
 кислоти (приклад 3.1/с) і трет-бутилового ефіру піперазин-1-карбонової кислоти (Aldrich) за
 способом, описаним в прикладі 11.1. Мас-спектр (ЕУ) 507,2 (МН⁺).

5 Приклад 11.8

N-[2-(4-Аміно-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-бензоїл-фенілсульфамойл)-бензаміду
 гідрохлорид

10 Названу сполуку одержували з [4-(2-бензоїл-фенілсульфамойл)-бензоїламіно]-оцтової
 кислоти (приклад 3.1/с) і трет-бутилового ефіру піперидин-4-іл-карбамінової кислоти (Aldrich) за
 способом, описаним в прикладі 11.1. Мас-спектр (ЕУ) 521,2 (МН⁺).

Приклад 11.9

N-[2-(4-Аміно-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-[2-(2,4-дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-
 бензаміду гідрохлорид

15 Названу сполуку одержували з {4-[2-(2,4-дихлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-
 оцтової кислоти (приклад 1.1/е) і трет-бутилового ефіру піперидин-4-іл-карбамінової кислоти
 (Aldrich) за способом, описаним в прикладі 11.1. Мас-спектр (ЕУ) 577,2 (МН⁺).

Приклад 11.10

4-[5-Фтор-2-(4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-піперазин-1-іл-етил)-бензаміду
 гідрохлорид

20 Названу сполуку одержували з {4-[5-фтор-2-(4-фтор-фенокси)-фенілсульфамойл]-
 бензоїламіно}-оцтової кислоти (приклад 4.1/с) і трет-бутилового ефіру піперазин-1-іл-
 карбамінової кислоти (Aldrich) за способом, описаним в прикладі 11.1. Мас-спектр (ЕУ) 531,2
 (МН⁺).

Приклад 11.11

25 N-(2-[1,4]Діазепан-1-іл-2-оксо-етил)-4-[2-(2,4-дихлор-бензоїл)-фенілсульфамойл]-бензаміду
 гідрохлорид

Названу сполуку одержували з {4-[2-(2,4-дихлор-бензоїл)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-
 оцтової кислоти (приклад 6.1/с)) і ефіру [1,4]діазепан-1-карбонової кислоти (Fluka) за способом,
 описаним в прикладі 11.1. Мас-спектр (ЕУ) 589,3 (МН⁺).

30 Приклад 11.12

4-[2-(2,4-Дихлор-бензоїл)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-піперазин-1-іл-етил)-бензаміду
 гідрохлорид

35 Названу сполуку одержували з {4-[2-(2,4-дихлор-бензоїл)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-
 оцтової кислоти (приклад 6.1/с)) і трет-бутилового ефіру піперазин-1-карбонової кислоти
 (Aldrich) за способом, описаним в прикладі 11.1. Мас-спектр (ЕУ) 575,3 (МН⁺).

Приклад 11.13

N-[2-(4-Аміно-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-4-[2-(2,4-дихлор-бензоїл)-фенілсульфамойл]-
 бензаміду гідрохлорид

40 Названу сполуку одержували з {4-[2-(2,4-дихлор-бензоїл)-фенілсульфамойл]-бензоїламіно}-
 оцтової кислоти (приклад 6.1/с) і трет-бутилового ефіру піперидин-4-іл-карбамінової кислоти
 (Aldrich) за способом, описаним в прикладі 11.1. Мас-спектр (ЕУ) 589,3 (МН⁺).

Приклад 11.14

N-(2-Оксо-2-піперазин-1-іл-етил)-4-[2-(4-трифторметокси-фенокси)-фенілсульфамойл]-
 бензаміду гідрохлорид

45 Названу сполуку одержували з {4-[2-(4-трифторметокси-фенокси)-фенілсульфамойл]-
 бензоїламіно}-оцтової кислоти (приклад 9.1/с) і трет-бутилового ефіру піперазин-1-карбонової
 кислоти (Aldrich) за способом, описаним в прикладі 11.1. Мас-спектр (ЕУ) 579,3 (МН⁺).

Приклад 11.15

50 4-[2-(4-Бром-2-хлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-піперазин-1-іл-етил)-бензаміду
 гідрохлорид

Названу сполуку одержували з {4-[2-(4-бром-2-хлор-фенокси)-фенілсульфамойл]-
 бензоїламіно}-оцтової кислоти (приклад 10.1/е) і трет-бутилового ефіру піперазин-1-карбонової
 кислоти (Aldrich) за способом, описаним в прикладі 11.1. Мас-спектр (ЕУ) 609,2 (МН⁺).

Приклад 12

55 N-((S)-2-2,5-Діаза-біцикло[2.2.1]гепт-2-ил-2-оксо-етил)-4-(2-фенокси-фенілсульфамойл)-
 бензамід

60 Перемішувану суміш з N-[2-((S)-5-бензил-2,5-діаза-біцикло[2.2.1]гепт-2-іл)-2-оксо-етил]-4-(2-
 фенокси-фенілсульфамойл)-бензаміду (приклад 2.61) (46 мг, 0,077 ммоль) і 10% Pd/C (10 мг) в
 оцтовій кислоті (5 мл) гідрогенізували при 5 бар при кімнатній температурі протягом 2 год.
 Каталізатор відфільтровували й фільтрат концентрували під вакуумом. Залишок очищали

колонковою хроматографією з використанням Kieselgel 60 (0,015-0,040 мм) (Merck) як адсорбента і системи хлороформ:метанол :амонію гідроксид = 9:1:0,1 як елюента з виходом 37,9 мг (97%) названої сполуки. Мас-спектр (ЕУ) 507,1 (МН⁺).

Приклад 13

5 Одержання фармацевтичних композицій:

а) Таблетки:

0,01-50% активного інгредієнта формули (I), 15-50% лактози, 15-50% картопляного крохмалю, 5-15% полівінілпіролідону, 1-5% тальку, 0,01-3% стеарату магнію, 1-3% колоїдного діоксиду кремнію й 2-7% ультраамілопектину перемішували, потім гранулювали за допомогою вологої грануляції й пресували в таблетки.

б) Драже, таблетки, покриті плівкою:

Таблетки, виготовлені за вищеописаним способом, покривали шаром, що складається з ентеро- і гастророзчинної плівки або із цукру й тальку. Драже шліфували за допомогою суміші із бджолиного воску й карнаубського воску.

в) Капсули:

0,01-50% активного інгредієнта формули (I), 1-5% лаурилсульфату натрію, 15-50% крохмалю, 15-50% лактози, 1-3% колоїдного діоксиду кремнію й 0,01-3% стеарату магнію ретельно перемішували, суміш пропускали через сито й наповнювали нею тверді желатинові капсули.

г) Суспензії:

Інгредієнти: 0,01-15% активного інгредієнта формули (I), 0,1-2% гідроксиду натрію, 0,1-3% лимонної кислоти, 0,05-0,2% ніпагіну (метил 4-гідроксибензоат натрію), 0,005-0,02% ніпазолу, 0,01-0,5% карбополу (поліакрилова кислота), 0,1-5% 96% етанолу, 0,1-1% віддушки, 20-70% сорбіту (70% водяний розчин) і 30-50% дистильованої води.

До розчину ніпагіну й лимонної кислоти в 20 мл дистильованої води додавали невеликими порціями карбопол при енергійному перемішуванні й залишали розчин стояти протягом 10-12 год. Потім при перемішуванні додавали гідроксид натрію в 1 мл дистильованої води, водяний розчин сорбіту й наприкінці спиртовий екстракт із присмаком малини. До одержаного носія додавали активний інгредієнт невеликими дозами й суспендували із зануренням у гомогенізатор. Підсумкову суспензію розбавляли до необхідного остаточного об'єму дистильованою водою й суспензію у вигляді сиропу пропускали через колоїдне млинне встаткування.

е) Свічі:

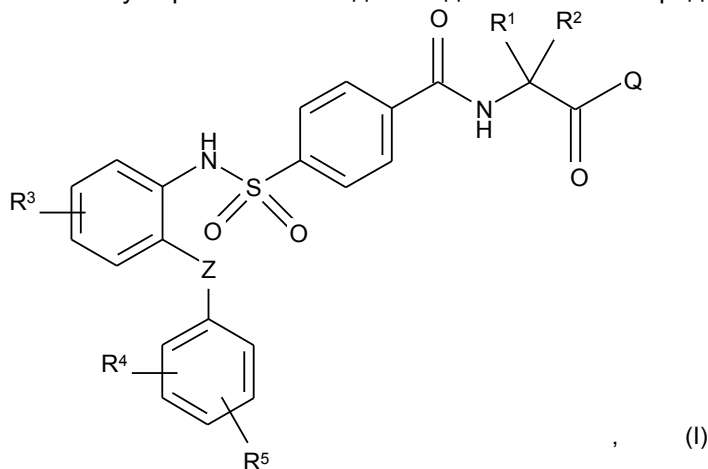
Для кожної свічі ретельно перемішували 0,01-15% активного інгредієнта формули (I) і 1-20% лактози, потім розплавляли 50-95% адепса на свічу (наприклад, Witepsol 4), охолоджували до 35°C і суміш із активного інгредієнта й лактози перемішували за допомогою гомогенізатора. Одержану суміш формували в охолоджених формах.

ф) Ліофілізовані порошкові композиції в ампулах:

Готували 5% розчин манітолу або лактози з бідистильованою водою для ін'єкційного застосування, після чого розчин фільтрували таким чином, щоб зробити його стерильним. Також готували 0,01-5% розчин активного інгредієнта формули (I) з бідистильованою водою для ін'єкційного застосування, і цей розчин фільтрували, щоб зробити його стерильним. Ці два розчини перемішували в асептичних умовах, наповнювали ампули дозою 1 мл, вміст ампул ліофілізували й ампули запаювали в атмосфері азоту. Вміст ампул розчиняли в стерильній воді або 0,9% (фізіологічному) стерильному водяному розчині хлориду натрію перед введенням.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фенілсульфамоїлбензамідні похідні антагоністів брадикінінових В1 рецепторів формули (I)



5

де

R^1 являє собою атом водню або C_1 - C_4 алкільну групу;

R^2 вибирається з (1) атома водню; (2) C_1 - C_6 лінійної або розгалуженої алкільної групи; (3) - $(CH_2)_n-NH_2$; (4) - $(CH_2)_n-OH$; (5) - $(CH_2)_n-CO-NH_2$; (6) - $(CH_2)_n-COOR^c$; (7) бензилу, необов'язково

10

заміщеного однією або більше гідроксигрупами або атомом галогену; або

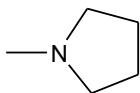
R^1 , R^2 і атом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, утворюють 3-7-членне циклоалкільне кільце;

R^3 , R^4 і R^5 представляють, незалежно один від одного, атом водню; атом галогену; ціано; нітро; аміногрупу або аміногрупу, заміщену однією або більше C_1 - C_4 алкільною групою; трифторметильну групу; C_1 - C_4 алкіл; C_1 - C_4 алкокси; трифторметокси; C_1 - C_4 алкоксикарбоніл; - $C(=O)-NH_2$ або гідроксигрупу;

15

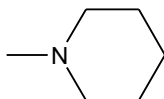
Z вибирається з (1) одинарного зв'язку; (2) атома кисню; (3) CH_2 -групи; (4) CO -групи; (5) NR^c -групи; (6) атома S; (7) SO_2 -групи;

Q вибирається з:



20

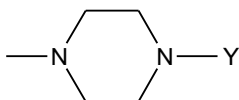
(1) , необов'язково заміщеного $-(CH_2)_m-OH$ -групою або $-(CH_2)_n-X-P$ -групою;



(2)

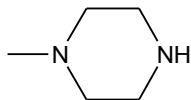
, необов'язково заміщеного однією або більше C_1 - C_4 алкільними групами, одним або більше атомами галогену, $-(CH_2)_m-OH$ -групою, $-(CH_2)_m-NH_2$ -групою, $-(CH_2)_m-CO-NH_2$ -групою, трифторметильною групою, оксогрупою, $-(CH_2)_m-CN$ -групою; $-NH-CO-(C_1-C_4$ алкіл)групою, $-NH-SO_2-(C_1-C_4$ алкіл)групою, $-(CH_2)_m-COOR^c$ -групою, $-CO-NR^cR^d$ -групою, $-(C_1-C_4$ алкокси)групою, $-NH-CO-(CH_2)_m-CF_3$ -групою, $-NH-SO_2-CH_2-CF_3$ -групою;

25



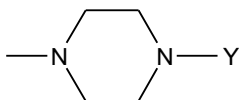
(3)

групи;



(4)

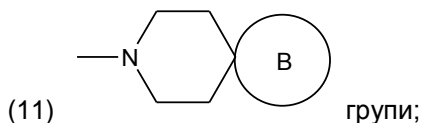
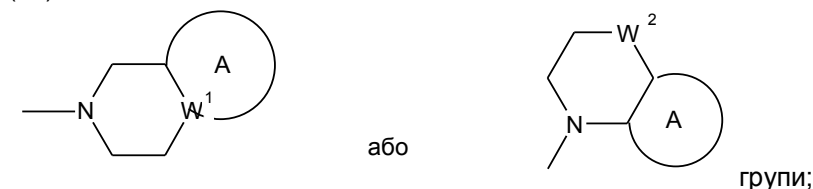
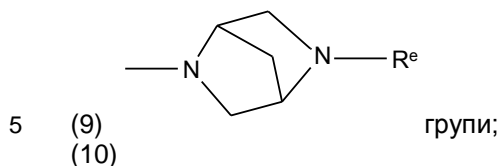
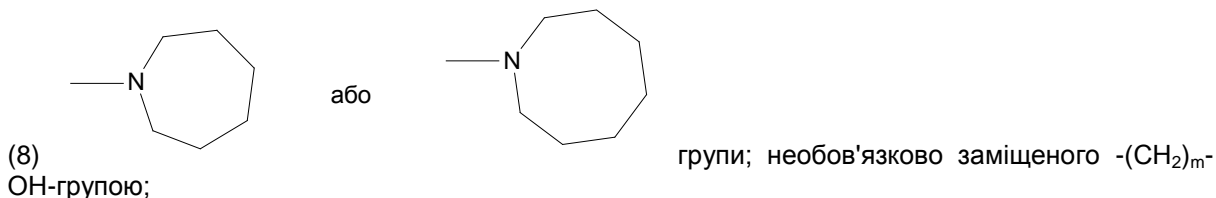
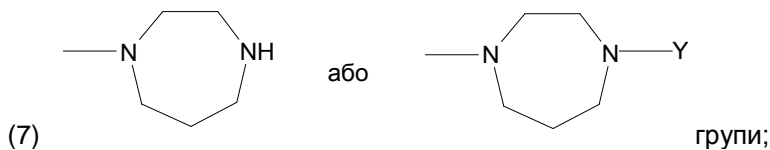
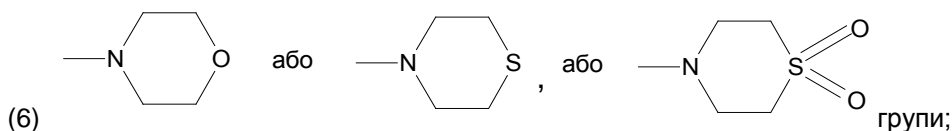
, необов'язково заміщеного оксогрупою, $-SO_2-(C_1-C_4$ алкіл)групою, C_1-C_4 алкільною групою, $-CO-(C_1-C_4$ алкіл)групою, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-OH$ -групою, $-(CH_2)_m-OH$ -групою, $-SO_2-NR^cR^d$ -групою, $-CO-NR^cR^d$ -групою;



30

(5)

групи;



10 Y вибирається з (1) $-(CH_2)_n-NR^aR^b$; (2) $-(CH_2)_n-X-P$ -групи;

n представляє ціле число від 0 до 6;

m представляє ціле число від 0 до 3;

X вибирається з (1) одинарного зв'язку; (2) атома кисню; (3) $-CO-NR^c$ -групи; (4) CO - або SO_2 -групи;

15 R вибирається з (1) фенільної групи, необов'язково заміщеної одним або більше атомами галогену, гідрокси, ціано, аміно або C_1 - C_4 алкільною групою; (2) насиченого, частково ненасиченого або ароматичного 4-7-членного кільця, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, S, SO_2 і N; де зазначене кільце необов'язково заміщене одним або більше атомами галогену, оксо, гідрокси, ціано, аміно або C_1 - C_4 алкільною групою; (3) C_5 - C_8 циклоалкільної групи;

20 R^a і R^b представляють (1) атом водню, за умови, що R^a і R^b не можуть одночасно бути атомами водню; (2) лінійну або розгалужену C_1 - C_6 алкільну групу; (3) R^a , R^b і атом азоту, до якого вони обидва приєднані, разом формують насичене, частково ненасичене або ароматичне 4-7-членне кільце, що містить 0-3 гетероатоми (у доповнення до атома азоту, до якого R^a і R^b приєднані), вибрані з O, S, SO_2 і N; де зазначене кільце є необов'язково заміщеним одним або більше атомами галогену, оксо, ціано, гідрокси або C_1 - C_4 алкільною групою;

25 R^c представляє атом водню або C_1 - C_4 алкільну групу;

R^d представляє атом водню, C_1 - C_4 алкільну групу, C_1 - C_4 гідроксialкільну групу, C_3 - C_8 циклоалкільну групу;

R^e представляє атом водню, C_1 - C_4 алкільну групу, бензильну групу;

30 A являє собою (1) C_4 - C_7 циклоалкільне кільце; (2) насичене, частково ненасичене або ароматичне 5-7-членне кільце, що містить 0-4 гетероатоми, включаючи W^1 , вибрані з O, S, SO_2 і N; де зазначене кільце є необов'язково заміщеним одним або більше атомами галогену, оксо, ціано, гідрокси, аміно, фенілом або C_1 - C_4 алкільною групою;

35 B являє собою насичене, частково ненасичене або ароматичне 4-7-членне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, S, SO_2 і N; де зазначене кільце є необов'язково заміщеним одним або більше атомами галогену, оксо, ціано, гідрокси, аміно, фенілом або C_1 - C_4 алкільною групою; W^1 являє собою атом вуглецю, атом азоту або CH -групу;

W² являє собою атом кисню, атом сірки, NH-, CH₂- або SO₂-групу;
або їх оптичні антиподи або рацемати та/або солі, та/або гідрати, та/або сольвати.

2. Сполука п. 1, вибрана з групи, що складається з

- 4-[2-(2,4-дихлорфенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-оксо-2-[4-(2-піролідин-1-ілетил)-піперазин-1-іл]-етил]-бензаміду;
- 4-[2-(2,4-дихлорфенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-[4-(2-диметиламіноетил)-піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-бензаміду;
- 4-[2-(2,4-дихлорфенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-[4-(2-діетиламіноетил)-піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-бензаміду;
- 4-[2-(2,4-дихлорфенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-оксо-2-[4-(3-піролідин-1-ілпропіл)-піперазин-1-іл]-етил]-бензаміду;
- 4-[2-(2,4-дихлорфенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-[4-(1-метилпіперидин-3-ілметил)-піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-бензаміду;
- 4-[2-(2,4-дихлорфенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-оксо-2-[4-(2-піролідин-1-ілетил)-піперидин-1-іл]-етил]-бензаміду;
- 4-[2-(2,4-дихлорфенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-оксо-2-(4-піримідин-2-ілпіперазин-1-іл)-етил]-бензаміду;
- 4-[2-(2,4-дихлорфенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-[4-(3-морфолін-4-ілпропіл)-[1,4]діазепан-1-іл]-2-оксоетил]-бензаміду;
- 4-[2-(2,4-дихлорфенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-оксо-2-[4-(3-піперидин-1-ілпропіл)-піперазин-1-іл]-етил]-бензаміду;
- 4-[2-(2,4-дихлорфенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-[4-(3-диметиламінопропіл)-піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-бензаміду;
- 4-[2-(2,4-дихлорфенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-оксо-2-[4-(3-піролідин-1-ілпропіл)-[1,4]діазепан-1-іл]-етил]-бензаміду;
- 4-[2-(2,4-дихлорфенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-[4-(3-морфолін-4-ілпропіл)-піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-бензаміду;
- 4-[2-(2,4-дихлорфенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-оксо-2-[4-(2-піперидин-1-ілетил)-піперазин-1-іл]-етил]-бензаміду;
- 4-[2-(2,4-дихлорфенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-оксо-2-(4-піролідин-1-ілпіперидин-1-іл)-етил]-бензаміду;
- 4-[2-(2,4-дихлорфенокси)-фенілсульфамойл]-N-[2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-2-оксоетил]-бензаміду;
- N-[2-оксо-2-[4-(2-піролідин-1-ілетил)-піперазин-1-іл]-етил]-4-(2-феноксифенілсульфамойл)-бензаміду;
- N-[2-[4-(2-диметиламіноетил)-піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-4-(2-феноксифенілсульфамойл)-бензаміду;
- N-[2-[4-(2-діетиламіноетил)-піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-4-(2-феноксифенілсульфамойл)-бензаміду;
- N-[2-оксо-2-[4-(3-піролідин-1-ілпропіл)-піперазин-1-іл]-етил]-4-(2-феноксифенілсульфамойл)-бензаміду;
- N-[2-[4-(3-диметиламінопропіл)-піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-4-(2-феноксифенілсульфамойл)-бензаміду;
- N-[2-оксо-2-[4-(2-піролідин-1-ілетил)-піперидин-1-іл]-етил]-4-(2-феноксифенілсульфамойл)-бензаміду;
- N-[2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-2-оксоетил]-4-(2-феноксифенілсульфамойл)-бензаміду;
- 1-[2-[4-(2-феноксифенілсульфамойл)-бензоїламіно]-ацетил]-піперидин-4-карбонової кислоти амід;
- N-[2-(4-гідроксиметилпіперидин-1-іл)-2-оксоетил]-4-(2-феноксифенілсульфамойл)-бензаміду;
- N-[2-[4-(1-метилпіперидин-4-іл)-піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-4-(2-феноксифенілсульфамойл)-бензаміду;
- N-(2-[1,4]діазепан-1-іл-2-оксоетил)-4-(2-феноксифенілсульфамойл)-бензаміду гідрохлориду; N-(2-оксо-2-піперазин-1-ілетил)-4-(2-феноксифенілсульфамойл)-бензаміду гідрохлориду;
- N-[2-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-оксоетил]-4-(2-феноксифенілсульфамойл)-бензаміду гідрохлориду;
- 4-[2-(2,4-дихлорфенокси)-фенілсульфамойл]-N-(2-оксо-2-піперазин-1-ілетил)-бензаміду гідрохлориду;
- N-(2-[1,4]діазепан-1-іл-2-оксоетил)-4-[2-(2,4-дихлорфенокси)-фенілсульфамойл]-бензаміду гідрохлориду;

4-(2-бензоїлфенілсульфамойл)-N-{2-оксо-2-[4-(2-піролідин-1-ілетил)-піперазин-1-іл]-етил}-бензаміду;

4-(2-бензоїлфенілсульфамойл)-N-{2-[4-(2-диметиламіноетил)-піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-бензаміду;

5 4-(2-бензоїлфенілсульфамойл)-N-(2-оксо-2-піперидин-1-ілетил)-бензаміду;

N-(2-азепан-1-іл-2-оксоетил)-4-(2-бензоїлфенілсульфамойл)-бензаміду;

4-(2-бензоїлфенілсульфамойл)-N-[2-(4-ціанопіперидин-1-іл)-2-оксоетил]-бензаміду;

4-(2-бензоїлфенілсульфамойл)-N-[2-оксо-2-(4-трифторметилпіперидин-1-іл)-етил]-бензаміду;

4-(2-бензоїлфенілсульфамойл)-N-[2-(4-метилпіперидин-1-іл)-2-оксоетил]-бензаміду;

10 4-(2-бензоїлфенілсульфамойл)-N-{2-[4-(1-метилпіперидин-3-ілметил)-піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-бензаміду;

4-(2-бензоїлфенілсульфамойл)-N-[2-(4-гідроксиметилпіперидин-1-іл)-2-оксоетил]-бензаміду;

4-(2-бензоїлфенілсульфамойл)-N-{2-[4-(2-гідроксіетил)-піперидин-1-іл]-2-оксоетил}-бензаміду;

4-(2-бензоїлфенілсульфамойл)-N-{2-оксо-2-[4-(3-піролідин-1-ілпропіл)-піперазин-1-іл]-етил}-бензаміду;

15 4-(2-бензоїлфенілсульфамойл)-N-{2-[4-(3-диметиламінопропіл)-піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-бензаміду;

4-(2-бензоїлфенілсульфамойл)-N-{2-оксо-2-[4-(2-піролідин-1-ілетил)-піперидин-1-іл]-етил}-бензаміду;

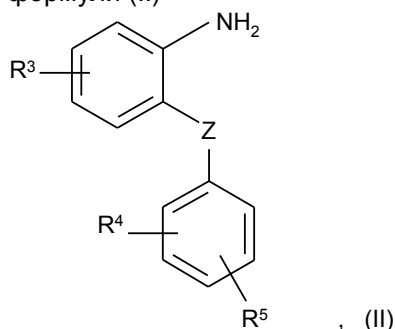
20 4-(2-бензоїлфенілсульфамойл)-N-[2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-2-оксоетил]-бензаміду;

1-{2-[4-(2-бензоїлфенілсульфамойл)-бензоїламіно]-ацетил}-піперидин-4-карбонової кислоти амиду;

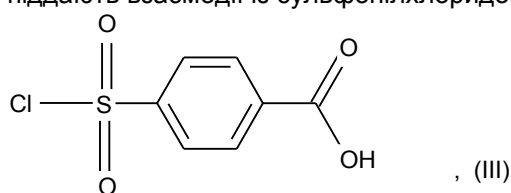
4-(2-бензоїлфенілсульфамойл)-N-(2-[1,4]діазепан-1-іл-2-оксоетил)-бензаміду гідрохлориду;

4-(2-бензоїлфенілсульфамойл)-N-(2-оксо-2-піперазин-1-ілетил)-бензаміду гідрохлориду.

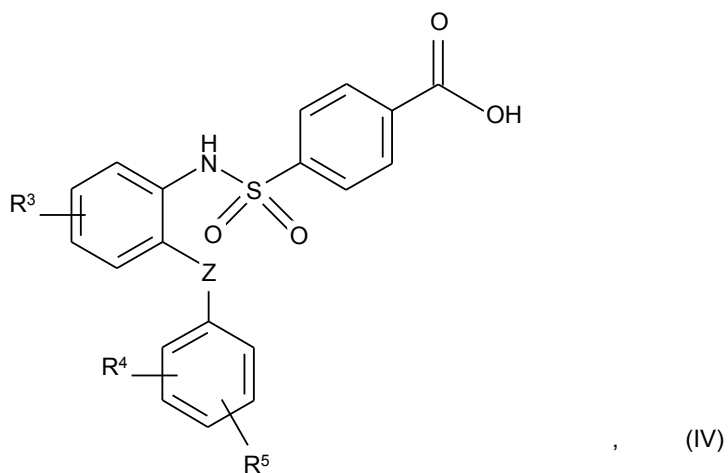
25 3. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, що включає стадію, при якій похідну аміну формули (II)



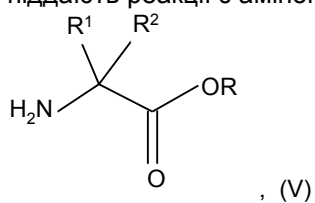
де значення R^3 , R^4 і R^5 такі, як описано вище для формули (I), піддають взаємодії із сульфонілхлоридом формули (III)



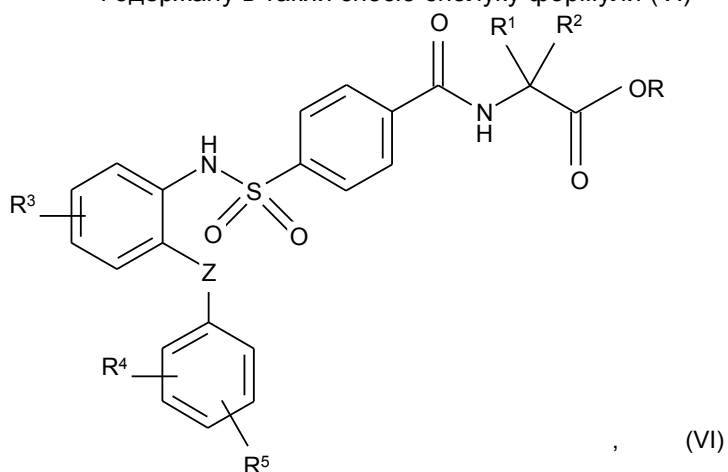
30 потім одержану в такий спосіб похідну фенілсульфамойлбензойної кислоти формули (IV)



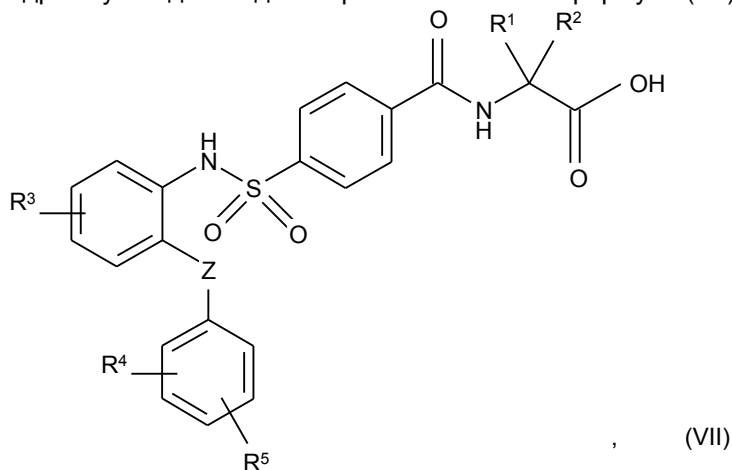
де значення R^3 , R^4 і R^5 такі, як описано вище для формули (I), піддають реакції з амінокислотою формули (V)



- 5 де значення R^1 і R^2 відповідають описаним вище для формули (I) і R являє собою C_1 - C_4 алкіл, і одержану в такий спосіб сполуку формули (VI)



де значення R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R відповідають описаним вище, гідролізують до похідної карбонової кислоти формули (VII)



- 10 де значення R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^5 відповідають описаним вище,

далі похідну кислоти формули (VII) піддають реакції з похідним аміну Q з одержанням похідної фенілсульфамойлбензаміду формули (I) або її оптичних антиподів або рацематів і/або фармацевтично придатних солей і/або гідратів, і/або сольватів.

4. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, в якому здійснюють трансформацію сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I) шляхом введення нових замісників і/або модифікування або видалення старих і/або солеутворення та/або виділення сполуки із солі.
5. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) за п. 1 або її оптичні антиподи або рацемати або фармацевтично придатну її сіль або гідрат, або сольват і один або більше фармацевтично придатних носіїв.
- 10 6. Застосування сполуки формули (I) за п. 1 або її оптичних антиподів або рацематів, або фармацевтично придатної солі або гідрату, або сольвату для виробництва лікарського засобу для профілактики та/або лікування стану, що потребує інгібування брадикінінового рецептора.
7. Застосування за п. 6, у якому брадикініновий рецептор являє собою брадикініновий B1 рецептор.
- 15 8. Спосіб лікування та/або профілактики стану, що потребує інгібування брадикінінового рецептора, що включає введення суб'єктові, який потребує лікування, ефективної кількості сполуки формули (I) за п. 1 або її оптичних антиподів або рацематів, або фармацевтично придатної солі або гідрату, або сольвату.
- 20 9. Спосіб лікування та/або профілактики за п. 8, у якому брадикініновий рецептор являє собою брадикініновий B1 рецептор.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601